FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE 1977 - N° 87

LES HOMMES XX

A PROPOS D'UNE NOUVELLE OBSERVATION DE SUJET A PHENOTYPE MALE ET CARYOTYPE 46 XX.

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 29 juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

JEAN-JACQUES PIETRIGA

né le 27 février 1949 à LE CREUSOT - SAONE et LOIRE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE 1977 - N°

LES HOMMES XX

A PROPOS D'UNE NOUVELLE OBSERVATION DE SUJET A PHENOTYPE MALE ET CARYOTYPE 46 XX.

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 29 juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

JEAN-JACQUES PIETRIGA

né le 27 février 1949 à LE CREUSOT - SAONE et LOIRE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen : M. J.B. BOUHEY

Assesseurs : M. A. MARIN
M. R. PUTELAT
M. J.P. DIDIER
M. J. GUERRIN

Professeurs Honoraires : M. J. GUYOT
M. F. BARON
Melle G. PALLOT

Professeurs Titulaires :

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : P. PADIEU

Biophysique : P. GAILLIARD

Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire

Clinique Chirurgicale : H. VIARD

Clinique Médicale : P. CORTET

Clinique Gynécologique et Obstétricale : J. JAHIER

Clinique Médicale Infantile : M. ALISON

Clinique Neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - Gastro-entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie : G. RUCART

Maladies Infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et Toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaires :

Biochimie : J. DEDREUX

Carcinologie : J. GUERRIN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine préventive et Santé Publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE

Histologie : P. ZAHND

Maîtres de Conférences agrégés :

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Bactériologie, Virologie : A. KAZMIERCZAK

Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID

Gynécologie et Obstétrique : J. SALASC
J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME

Mathématiques, Statistiques, Informatique médicale : Mme L. DUSSERRE

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neuro-chirurgie : A. THIERRY

Neurologie : R. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive :
P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Psychiatrie : P. TRAPET

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER
D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

<u>Agrégés libres</u> :

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

****

La Faculté de Médecine de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY de la THESE

Président : Professeur R. PUTELAT

Membres : Professeur C. FERRY
Professeur J.L. NIVELON
Professeur P. ZAHND

Membre invité : Madame le Docteur Cl. TURC

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur PUTELAT

Au cours de notre passage dans son service, nous avons admiré ses qualités professionnelles et apprécié la valeur de son enseignement.

Il nous fait l'honneur de présider cette thèse dont il nous a inspiré le sujet.

Nous le prions d'accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre plus grand respect.

A Monsieur le Professeur FERRY

Lors de notre passage dans son service, nous avons apprécié ses hautes compétences, son profond sens humain et la qualité de son enseignement.

Sa présence dans notre jury est un honneur pour nous.

Qu'il trouve ici l'expression de notre très vive gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur NIVELON

Nous avons admiré ses hautes compétences médicales et apprécié la valeur de son enseignement.

Nous sommes heureux qu'il ait accepté de juger ce travail.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur ZAHND

Pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé dans son service et les encouragements qu'il nous a prodigués.

Il honore notre jury de sa présence.

Qu'il trouve ici l'expression de notre plus profond respect.

A Madame le Docteur TURC

dont l'amicale bienveillance et les précieux conseils ont été pour nous d'un grand secours dans la réalisation de ce travail.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre amitié.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING

Monsieur le Professeur C. FERRY

Monsieur le Professeur M. ALISON

Monsieur le Professeur J. JAMIER

Monsieur le Professeur R. PUTELAT

Monsieur le Professeur L. JEANNIN

Monsieur le Docteur Ch. CUFFIA

Monsieur le Docteur Y. TROCMÉ

À MA FEMME, A MON FILS

En gage de tout mon amour.

A MA MERE, A MON PERE

En témoignage de mon immense gratitude et de ma tendresse.

A MA FAMILLE

A LA FAMILLE DE MA FEMME

A MES AMIS.

A tous ceux qui m'ont apporté leur aide dans la réalisation de ce travail.

SERMENT d' HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

Le présent travail a pour but d'exposer le tableau du sujet mâle à caryotype 46,XX et de poser le problème du développement d'un phénotype mâle en l'absence apparente de chromosome Y.

Dans cette étude, nous envisagerons les cas des sujets à caryotype XX, gonades mâles et phénotype masculin avec ou sans hypospade, nous réservant d'aborder, au cours de la discussion pathogénique, les états intersexués à caryotype XX ou XO et les mâles 45,XO.

L'étude comparative des diverses observations de la littérature et de celle que nous rapportons permettra de tenter d'établir, à propos de près de 100 cas, les caractéristiques cliniques, endocriniennes et histologiques des hommes XX.

Enfin, après un rappel embryologique de la différenciation sexuelle d'une part et du rôle des chromosomes dans le déterminisme sexuel d'autre part, nous envisagerons les différentes hypothèses susceptibles d'expliquer la formation du tissu testiculaire et l'induction des gonophores en l'absence apparente de chromosome Y.

HISTORIQUE

HISTORIQUE

- JOE HIN TJIO et ALBERT LEVAN (1956) sont à l'origine de la découverte fondamentale que constitue la formule du caryotype humain, à savoir 44 autosomes et 2 gonosomes, soit au total 46 chromosomes et non 48 comme cela était admis jusqu'alors.

- Leur intérêt historique nous conduit à revoir les grandes étapes de la cytogénétique ayant précédé cette découverte :

.En 1891, Von HANSEMANN compte pour la première fois les chromosomes humains à partir de 3 cellules. Il en trouve respectivement 18, 24 et 40.

.Douze ans plus tard, SUTTON et BOVERI mettent en évidence la signification génétique des chromosomes.

.De WINIWATER, en 1912, fixe la formule du caryotype humain à 46 autosomes plus 1 seul chromosome sexuel.

.Il faut attendre 1921 pour que PAINTER individualise le chromosome Y dans les cellules du mâle de l'espèce humaine. La formule chromosomique retenue compte alors 48 chromosomes dont 2 gonosomes.

.Ce caryotype est par la suite confirmé par de nombreux cytogénéticiens tels que EVANS et SWEZY (1929), SHIWAGO et ANDRES (1932), MINOUCHI et OHTA (1934), ANDRES et NAVASHIN (1936), KOLLER (1937), HSU (1952), MITTWOCH (1952) et DARLINGTON et HAQUE en 1955.

.La formule chromosomique à 44 autosomes et 2 chromosomes sexuels, XX chez la femme et XY chez l'homme, n'est définitivement démontrée qu'en 1956 avec JOE HIN TJIO et ALBERT LEVAN, puis FORD et HAMERTON.

— Dans le même temps, BARR et BERTRAM en 1949 décrivent dans les cellules ganglionnaires au repos du chat, l'existence d'un amas colorable de chromatine, à la périphérie du noyau. Cet amas de chromatine n'existe que chez l'animal femelle ; le corpuscule de BARR désigne donc bien un sexe nucléaire.

.Il faut attendre 1953 pour que cette différence entre en pratique comme moyen cytologique permettant d'étudier le nombre des chromosomes X chez les êtres humains présentant diverses erreurs de différenciation sexuelle. Cette technique permet de pressentir la formule gonosomique de la maladie de Klinefelter.

.Ce n'est qu'en 1961 qu'est découverte la signification du corpuscule de BARR ; celui-ci représente l' "X dormant" de la théorie de l'inactivation de M.F. LYON.

— Le développement des techniques modernes d'investigations est bientôt suivi d'une avalanche de publications concernant le caryotype humain normal et pathologique. En 1959, LEJEUNE, GAUTIER et TURPIN découvrent la trisomie 21, marque du syndrome de Down ; après eux FORD, POLANI, JONES, ALMEIDA et BRIGES fixent la formule chromosomique du syndrome de Turner à 45,X O tandis que JACOBS et STRONG confirment la constitution gonosomique XXY de la maladie de Klinefelter.

— Par la suite, la découverte de mosaïques et de faits anatomo-cliniques d'interprétation difficile comme les femmes XY et les hermaphrodites sont rapportés dans la littérature.

. C'est dans ce cadre que s'intègre le cas du sujet mâle à caryotype XX décrit en 1964 par Albert DE LA CHAPELLE puis THERKELSEN, bientôt suivi par de nombreux auteurs.

. Il s'agit là d'un fait rare mais indiscutable à propos du mécanisme duquel on s'interroge dans la mesure où il semble faire exception à la règle générale qui veut que la présence d'un chromosome Y soit à l'origine du développement testiculaire et par là du phénotype mâle de l'individu.

. Notre travail rapporte une nouvelle observation de sujet mâle à caryotype 46,XX.

CAS CLINIQUE

R E S U M E

B... Marc est adressé en consultation à l'âge de 9 ans pour "syndrome adiposo-génital avec ectopie testiculaire bilatérale".

Outre l'existence d'une obésité et d'un rétrognathisme, l'examen clinique confirme la cryptorchidie et met en évidence une hypoplasie des organes génitaux externes qui sont par ailleurs de conformation normale. Le Q.I. est à 76. La biopsie des gonades que l'on a trouvées au niveau des canaux inguinaux montre qu'il s'agit de testicules dont la seule anomalie réside dans l'absence de la lignée germinale. La cœlioscopie a éliminé l'existence de toute ambiguité et les testicules ont été abaissés. La chromatine sexuelle est positive, le caryotype pratiqué sur deux tissus montre une formule 46 XX sur plus de 100 mitoses étudiées.

Revu à l'âge de 17 ans, le sujet présente un morphotype mâle sans obésité ; la cytogénétique confirme l'absence apparente de chromosome Y.

O B S E R V A T I O N

B... Marc, né le 4 juin 1960, est vu pour la première fois à l'âge de 9 ans, en consultation, par le Professeur R. PUTELAT, Service de Médecine II, Hôpital du Bocage à DIJON.

La consultation est motivée par un syndrome adiposo-génital avec cryptorchidie bilatérale dépistés à l'occasion d'un examen systématique.

Cet enfant, né à terme d'une mère petite, débile et obèse dont nous ignorons l'âge à la naissance de Marc, est confié à l'Agence de l'Aide Sociale à l'Enfance de SEMUR-en-AUXOIS dès 1960. De ce fait, nous n'avons pas de renseignements précis concernant les antécédents héréditaires et collatéraux de ce jeune malade.

Le médecin traitant signale que le proposant a été hospitalisé à l'hôpital de CRETEIL puis au Préventorium de LANNELONGUE de 1963 à 1965 pour comitialité dans le cadre de laquelle un bilan électroencéphalographique est régulièrement effectué. L'enfant suit un traitement antiépileptique depuis 1963.

Examen morphologique

A l'âge de 9 ans, B... Marc se présente comme un garçon rétrognathe, de taille à la limite supérieure de la normale pour son âge puisqu'il mesure 136,5 cm (N : 125,7 à 136,3 cm d'après SEMPE*).

La surcharge pondérale, à topographie abdomino-faciale se chiffre à + 9 670 grammes si l'on considère la norme pour la taille et l'âge (N : 31 830 grammes d'après SEMPE*).

Caractères sexuels primaires :

Les organes génitaux externes sont pigmentés. La verge est petite et enfouie mais par ailleurs d'aspect normal. Le scrotum est très hypoplasique mais plissé. Les testicules ne sont pas perçus dans les bourses.

Caractères sexuels secondaires :

Il existe un début de pilosité pubienne et de la lèvre supérieure.

On note une adipomastie bilatérale mais pas de gynécomastie.

Examen neuropsychiatrique :

Le test de Binet Simon, pratiqué en 1963 et 1965 dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Intercommunal de CRETEIL montrait un Q.I. de 76 chez un enfant instable, gaucher, avec un retard de langage et retard mental.

* Croissance et Maturation osseuse.
SEMPE P. ; SEMPE M. ; Ed. Printel, Paris, 1971.

B . . . Marc (9 ans et 10 mois)

En 1963, le fond d'oeil était normal et l'électroencéphalogramme montrait un tracé un peu lent avec, à l'endormissement, des bouffées de pointes ondes dégradées bioccipitales diffusant à l'ensemble du cortex.

En 1965, un nouvel électroencéphalogramme montrait un tracé labile, altéré, de type comitial et la persistance d'une activité rythmique lente temporo-occipitale gauche.

En 1975, un nouveau tracé montre seulement une activité bioélectrique de base légèrement instable, sans autre particularité.

Biologie :

Les explorations standard au niveau urinaire et sanguin ne révèlent aucune anomalie.

Les explorations hormonales statiques montrent un titrage biologique des gonadotrophines urinaires totales dont les valeurs extrêmes sont à 5 et 12 unité souris (N : 5 à 25 us chez le sujet en pleine activité génitale).

Les valeurs des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxystéroïdes sont toujours comprises dans les normes pour l'âge.

Les épreuves de stimulation par les gonadotrophines chorioniques sous freinage par le Dectancyl donnent des résultats aberrants rendant l'interprétation impossible.

Explorations radiologiques :

La radiographie pulmonaire est normale.

L'urographie intra-veineuse montre des reins normaux au point de vue fonctionnel. Le rein droit est significativement plus petit que le gauche sans qu'il soit possible de parler d'hypotrophie.

Age osseux au poignet : 11 ans pour un âge chronologique de 9 ans et 6 mois.

Laparoscopie - Exploration du scrotum : Professeur C. FERRY le 20.XI.1969 :

Pneumopéritoine par voie sous-costale gauche.

Laparoscopie par voie juxta-ombilicale gauche.

Péritoine sain. On voit bien le pelvis avec une vessie normale, un rectum normal et entre les deux, un cul-de-sac de Douglas masculin indiscutable, bordé par deux replis péritonéaux sagittaux. On voit, sous le péritoine sagittal antérieur et latéral, l'Ouraque ombilicale, croisée par un cordon blanchâtre directement sous-péritonéal, qui va de la face postérieure de la vessie à l'orifice inguinal du canal déférent.

Dans ces conditions, on renonce à pratiquer une radiographie des organes génito-urinaires par l'urèthre, mais on décide d'explorer les bourses : incision sur la bourse gauche. La dissection soigneuse ne met en évidence que des lobules graisseux entre le fond de la bourse et l'orifice inguinal. On ne voit et on ne palpe rien qui puisse évoquer une gonade rudimentaire.

Le 2 décembre 1969, le Professeur FERRY réalise une exploration des canaux inguinaux :

Incision inguinale bilatérale. De chaque côté on trouve la gonade à l'orifice superficiel du canal inguinal. Il s'agit de chaque côté d'un testicule de la taille d'un haricot, qui tant par lui-même que par ses annexes, est macroscopiquement normal pour un enfant de cet âge. On pratique une biopsie de l'un et l'autre testicule, le tissu parait normal.

Après dissection du cordon, on descend facilement chaque testicule vers la bourse.

Fixation selon Ombredane.

Il avait été pratiqué du côté gauche un prélèvement de l'aponévrose du grand oblique pour caryotype.

<u>Etude histo-pathologique des biopsies testiculaires</u> :

Professeur MICHIELS ; référence L. 2 435.

Biopsies testiculaires droite et gauche :

L'aspect histologique est celui d'un testicule infantile quasi normal, sans différenciation de la glande interstitielle et sans lignée germinative visible. Les tubes séminipares sont centrés par une lumière virtuelle et sont revêtus d'éléments sertoléens pressés les uns contre les autres. Ils sont séparés par un interstitium grêle fibrosé. L'ensemble est bordé par une albuginée épaissie et sclérosée.

Etude cytogénétique :

Chromatine sexuelle : Professeur MICHIELS ; références L 829 - L 2 536 - L 8 820.

La recherche de la chromatine sexuelle sur le frottis de la muqueuse buccale révèle 21 à 25 % de corpuscules de Barr.

Caryotype :

. Sur lymphocytes du sang périphérique : Madame le Docteur C. TURC.

L'étude de 100 mitoses de lymphocytes du sang périphérique a toujours révélé la formule 44 autosomes + XX.

. Sur fibroblastes : Professeur J. LEJEUNE.

L'examen des cellules de la biopsie d'aponévrose du grand oblique a confirmé ce caryotype.

Groupe sanguin Xga :

L'impossibilité de retrouver les parents du proposant n'a pas permis de réaliser l'étude de la provenance des chromosomes X par le groupe sanguin Xga.

Etude des dermatoglyphes : Docteur A. NIVELON-CHEVALIER.

Les différentes valeurs sont regroupées dans le tableau I.

On constate qu'il existe une symétrie parfaite des deux paumes et un compte total des stries relativement bas mais toutefois compris dans les limites normales (16 - 77 - 103 - 171 - 172).

En conclusion, les dermatoglyphes de B... Marc sont normaux.

umes :

	riradius axial	LPP	angle atd	Thenar	Hypothenar	trirad. s. digitaux	IC	Pelotes
	t tb	14			Lr	a4 b5 c7 d9	25	7
	t tb	14			Lr	a4 b5 c7 d9	25	7

Plis de flexion : D : normaux
G : normaux

Nombre de triradii : 12
Nombre de boucles : 4
Distance ab : 45 + 33 = 78

igts : Clinodactylie du V D

	D					G				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Plis										
Figures	Lu	Lu	Lu	W	Lu	Lu	Lr	Lu	Lu	Lu
RC	18	7	9	8	6	17	9	12	13	6

Nombre de triradii : 11

TRC : 105

oles :

Aire hallucale		Nbre de triradii	II	III	IV	Nombre de boucles	Gros orteil
D	Ld	4				1	
G	Ld	4				1	

LPP : Ligne palmaire principale
Lu : Boucle cubitale (Ulnar Loop)
Lr : Boucle radiale (Radial Loop)
Ld : Boucle distale (Distal Loop)
W : Tourbillon (Whoorl)
TRC : Compte total des stries

TABLEAU I

Dermatoglyphes de B... Marc

Le malade est convoqué en mars 1977 à l'occasion du présent travail ; l'obésité a totalement régressé, B... Marc pèse 56,500 kg pour une taille de 164 cm. Les proportions des différents segments sont respectées. Le rétrognathisme est considérablement amélioré par le port d'un appareil.

En l'absence de tout traitement hormonal, les caractères sexuels secondaires se sont normalement développés ; la voix est de type masculin, la pilosité est relativement importante, à topographie périaréolaire, pubio-ombilicale, envahissant les membres inférieurs. Marc porte une barbe en collier.

La verge est de petite taille, circoncise. Le scrotum est hypoplasique, très pigmenté. Les testicules en place mesurent 15 mm dans leur grand axe.

La libido n'est pas encore éveillée, il n'existe pas d'activité masturbatoire ni d'érection.

Le comportement socio-affectif est mâle.

<u>Etude cytogénétique</u> : Docteur Cl. TURC.

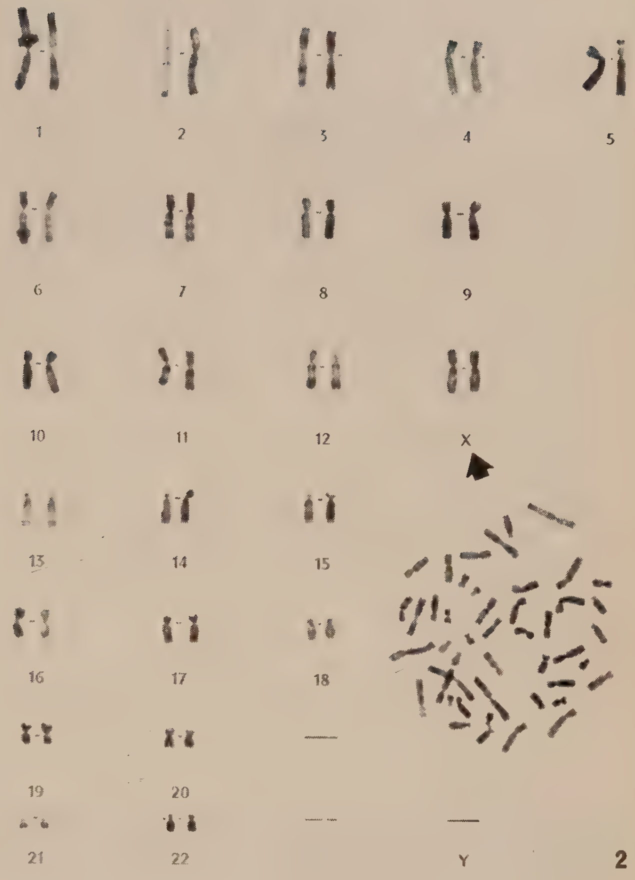
Le caryotype réalisé sur les lymphocytes du sang périphérique a constamment retrouvé la formule 46,XX.

Les techniques modernes d'investigation cytogénétiques telles que l'étude des bandes Q, R et G, la despiralisation différentielle par la Bromodéoxyuridine (BrdU) montrent un

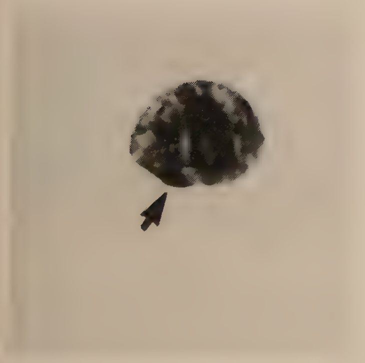
B . . . Marc (16 ans 10 mois)

aspect normal des autosomes et des chromosomes X.
L'examen en fluorescence confirme l'absence apparente de chromosome Y. Nous aurons, dans un prochain chapitre, l'occasion de revenir plus en détail sur ces différentes techniques.

1. CARYOTYPE de B . . . Marc - Bandes G



2. CARYOTYPE de B . . . Marc - Bandes R



CORPUSCULE DE BARR

Cellule positive
(flèche) de B . . . Marc

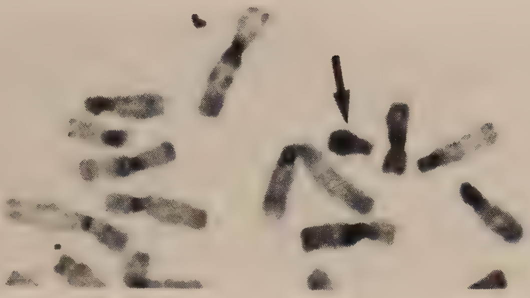
CORPUSCULE Y

a. Cellule positive (flèche) d'un homme 46,XY

b. Cellules négatives de B . . . Marc

B. MARC TECHNIQUES SPÉCIALES

1a



1b

1. Bandes C. (coloration de thétérochromatine)

a. B . . . Marc

b. chromosome Y (flèche) d'un homme XY

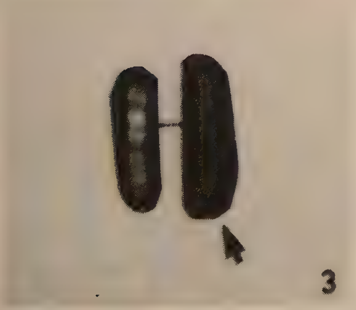
2a

2b

2. Bandes Q (Fluorescence)

a. B . . . Marc

b. chromosome Y (flèche) d'un homme XY



3

3. Déspiralisation par le BrdU

Montage des chromosomes X

de B . . . Marc montrant l'X inactivé (flèche)

Caractères Cliniques et paracliniques des hommes XX

Notre cas porte à près de 100 le nombre d'hommes XX mentionnés dans la littérature mondiale.

Sur ce total, 50 observations très complètes peuvent être exploitées en totalité, dans 30 autres les auteurs insistent surtout sur l'étude cytogénétique et ne rapportent que peu de faits cliniques. Quant aux 17 autres, elles ne font que mentionner la découverte de nouveaux cas, sans développer leur étude. Ceci explique que, selon la caractéristique envisagée, notre étude ne portera que sur un nombre de cas variant entre 50 et 80.

Le premier but de notre travail est d'individualiser les caractères cliniques, biologiques, histologiques et génétiques des hommes XX, et de tenter ainsi d'établir sa place par rapport au syndrome de Klinefelter dans le cadre duquel de nombreux auteurs pensent devoir l'intégrer.

R E V U E de la L I T T E R A T U R E

Dans son "Analytic Review" en 1972, Albert DE LA CHAPELLE (43) rapportait 44 observations de sujet mâle à caryotype 46,XX. Depuis cette date, 53 nouveaux cas ont été exposés dans la littérature mondiale.

Pour plus de facilité d'utilisation par le lecteur, nous avons choisi de présenter ces différentes observations sous forme d'un tableau où les auteurs principaux de chaque publication figurent par ordre alphabétique, accompagnés de l'année de parution de l'article et de la référence correspondante de la bibliographie rapportée en fin de volume.

Auteurs	Années	Réf.	Auteurs	Années	Réf.
ERSON L.	1972	1	KASDAN R. *	1973	112
S - BERNAL L.	1967	2	LAURANCE B.M.	1976	117
SCH - SANDHOFF M.	1974	11	LAZARUS G.M.	1975	118
A.G.	1970	43	LINDSTEN J.	1966	122
ER A.	1970	43	LINDSTEN J.	1970	122
ER R. *	1970	17	LISKER R.	1970	123
MAN S.	1970	20	LUBETZKI J.	1972	126
STRAND C.G.	1965	21	LUBS H.A.	1970	43
SLMA J.B.	1970	43	LUCIANI J.M.	1969	127
EKOWSKY K.	1969	27	LYONS M.F.	1974	129
G W.R.	1971	29	MADAN K.	1974	130
IVET J.	1968	32	MATTEI A.	1969	135
PERSON T.	1971	33	MATTON M.T.	1970	43
PELLE A. (De la)	1964	38	MIYASHITA A.	1976	142
PELLE A. (De la)	1965	39	MORI Y.	1969	145
PELLE A. (De la)	1971	41	MULERT L. (Von)	1966	148
PELLE A. (De la)	1972	43	MURIE N.	1973	149
PELLE A. (De la) *	1977	44	NEUWIRTH J.	1970	152
RT-BROWN W.N.	1964	50	NEUWIRTH J.	1972	153
LEN M.	1976	52	NICOLIS G. *	1972	155
INATTI M.	1974	54	PAROMO P.G.	1976	168
ELHARDT T.	1971	43	PINKERTON J.R.H.	1970	43
GUSON-SMITH M.A.	1970	43	POLANI P.E.	1970	43
LAND A.	1969	84	POWERS H.O.	1970	176
MANTIN M.	1973	86	PRADER A.	1970	43
CIA-CASTRO J.M.	1972	88	PRICE W.H.	1970	43
RGE K.P.	1970	89	RATCLIFFE S.O.	1970	177
UCHY J. (De)	1967	95	RIOS M.E.	1975	179
OT J.	1971	96	SCHULZ H.	1974	189

Auteurs	Années	Réf.	Auteurs	Années	Réf.
BAOUN M.	1969	191	THERKELSEN A.J.	1964	209
ERLING K.	1973	199	WERTELECKI W.	1972	221
RAUGH G.	1965	203	YUNIS E.	1975	222
THERLAND G.R.	1972	207	ZUPPINGER K.	1967	225

Cas familiaux.

E T U D E   C L I N I Q U E

Etiologie :

Il n'existe pas de facteur étiologique évident.

Age maternel :

De La CHAPELLE, dans sa revue analytique (43) dans une étude portant sur 35 cas d'hommes XX, obtenait une moyenne d'âge maternel de 27,8 ans.

Nous avons colligé 22 nouveaux cas où celui-ci est signalé.

Pour ce total de 57 cas, la moyenne d'âge maternel est de 28 ans, avec des extrêmes de 18 à 49 ans.

L'âge maternel à la naissance des hommes XX correspond donc à la distribution de celui de la population normale (figure I).

Il est intéressant de noter dès à présent que cette courbe de distribution n'est pas superposable à celle de l'âge maternel à la naissance des klinefelteriens (figure 1), fait que De La CHAPELLE (43) avait précédemment mis en évidence à propos des 35 cas de sa revue analytique.

Facteur racial :

Il ne semble pas intervenir comme en témoignent les observations de ARIAS-BERNAL (2), CANIVET (32), CULLEN (52),

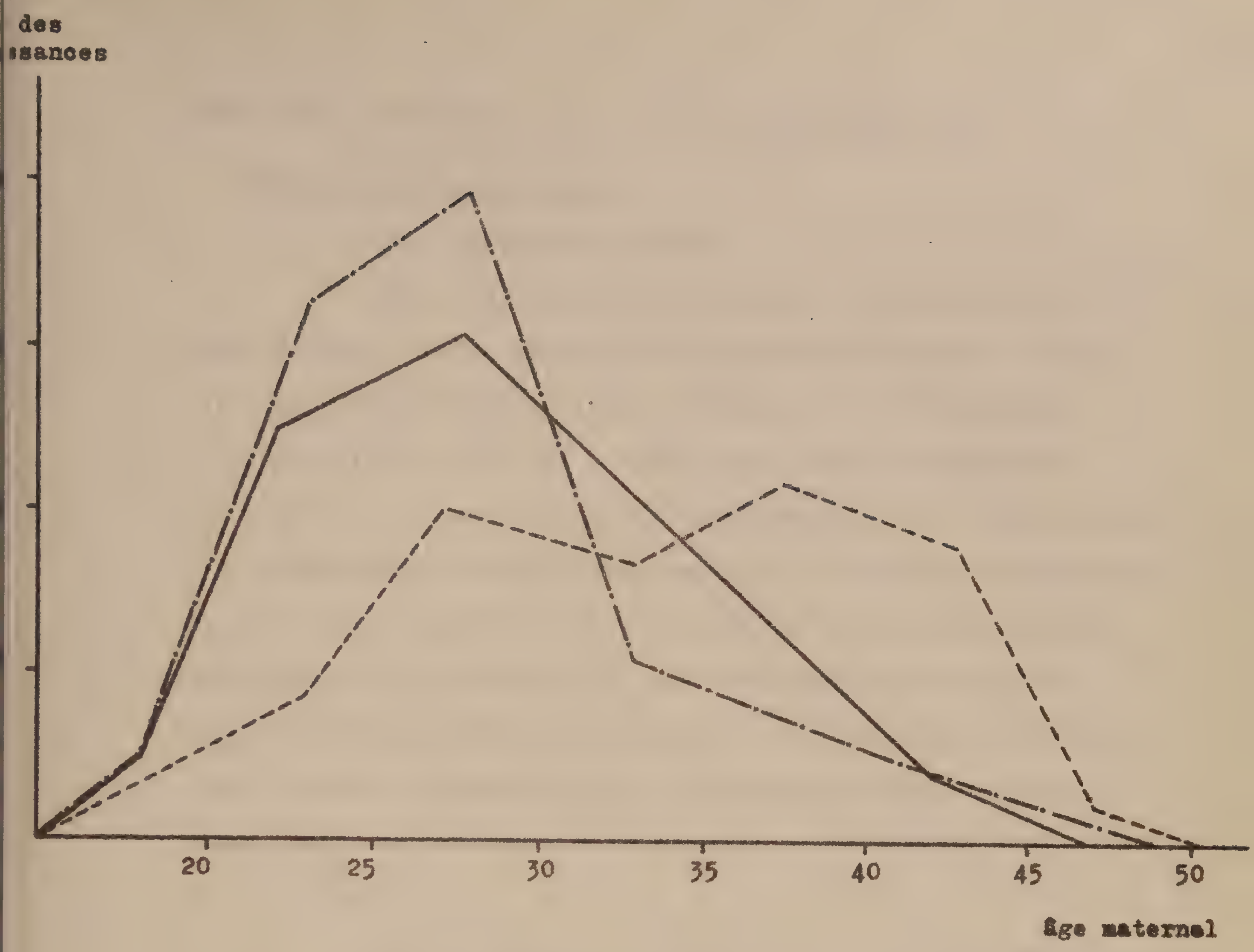


Figure I

Courbes de distribution des naissances :

- de la population normale ———————
- des hommes XXY - - - - - - - -
- des hommes XX. —·—·—

LYONS (129), MORI (145), RIOS (179) et WERTELECKI (221).

<u>Motif de la consultation</u> :

Il est éminemment variable.

. dans l'enfance, la découverte d'un caryotype 46, XX chez un sujet de sexe masculin est une éventualité rare ; elle est alors le plus souvent liée à l'existence d'un hypospade (17 - 41 - 112 - 129 - 142 - 222) ou/et d'une cryptorchidie (41 - 89 - 117 - 118 - 129 - 222) associée dans notre observation à une obésité. Le retard pubertaire est à l'origine du diagnostic dans le cas de DEMINATTI (54), une obésité avec retard scolaire dans celui de De GROUCHY (95), une anencéphalie dans le cas décrit par ARIAS-BERNAL (2). Enfin, ce peut être une découverte liée à l'étude systématique de la chromatine sexuelle sur une grande série de nouveau-nés comme celle de RATCLIFFE (177).

. chez l'adulte, la consultation est la plupart du temps motivée par une stérilité du couple (27 - 41 - 122 - 126 - 130 - 153 - 168 - 191 - 209 - 221), une gynécomastie unilatérale ou bilatérale (11 - 84 - 86 - 88 - 149 - 155 - 191 - 203), la découverte de testicules de petite taille à l'examen systématique, ou encore l'existence de signes d'hypogonadisme (38 - 44 - 52 - 86 - 88 - 122 - 127 - 130 - 149 - 153 - 189 - 203 - 221 - 222). Dans 3 cas, c'est une baisse prématurée de la libido (145 - 191 - 199) qui a conduit le malade à consulter. Enfin, dans huit observations, le diagnostic est établi à l'occasion d'une hospitalisation pour un "motif extra-génital" tel que Ulcère du bulbe duodénal (32 - 123), Protéinurie (96), Bilan d'une insuffisance rénale (176), Obésité (84), Petite taille (122), Insuffisance coronarienne (149) ou Syndrome psychiatrique (207).

En résumé :

Au contraire de ce que l'on constate dans les aberrations chromosomiques où intervient un processus de non disjonction, l'âge de la mère ne semble donc jouer aucun rôle puisqu'il correspond à la distribution de l'âge maternal de la population normale. Cette première caractéristique permet déjà d'individualiser pour l'homme XX, une courbe de distribution des naissances du syndrome de Klinefelter (figure 1).

Le motif de la consultation, s'il est variable, est cependant dans la grande majorité des cas en rapport avec la sphère génitale.

Morphotype :

Notre étude de la taille et des mensurations des différents segments ne porte que sur les sujets dont on est en droit de supposer qu'ils ont terminé leur croissance. Nous avons donc arbitrairement choisi une limite d'âge inférieur, ce qui restreint notre travail aux 44 sujets de plus de 18 ans pour lesquels ces différentes mesures sont rapportées.

Au terme de cette étude, il nous est permis de conclure que, au contraire des sujets présentant une maladie de Klinefelter (6 - 84 - 85 - 91 - 133 - 160 - 187 - 225), les hommes XX sont plutôt de petite taille. La moyenne est de 167,02 cm avec des extrêmes de 151 et 182 cm. La courbe de distribution des tailles de ces patients (figure 2) se

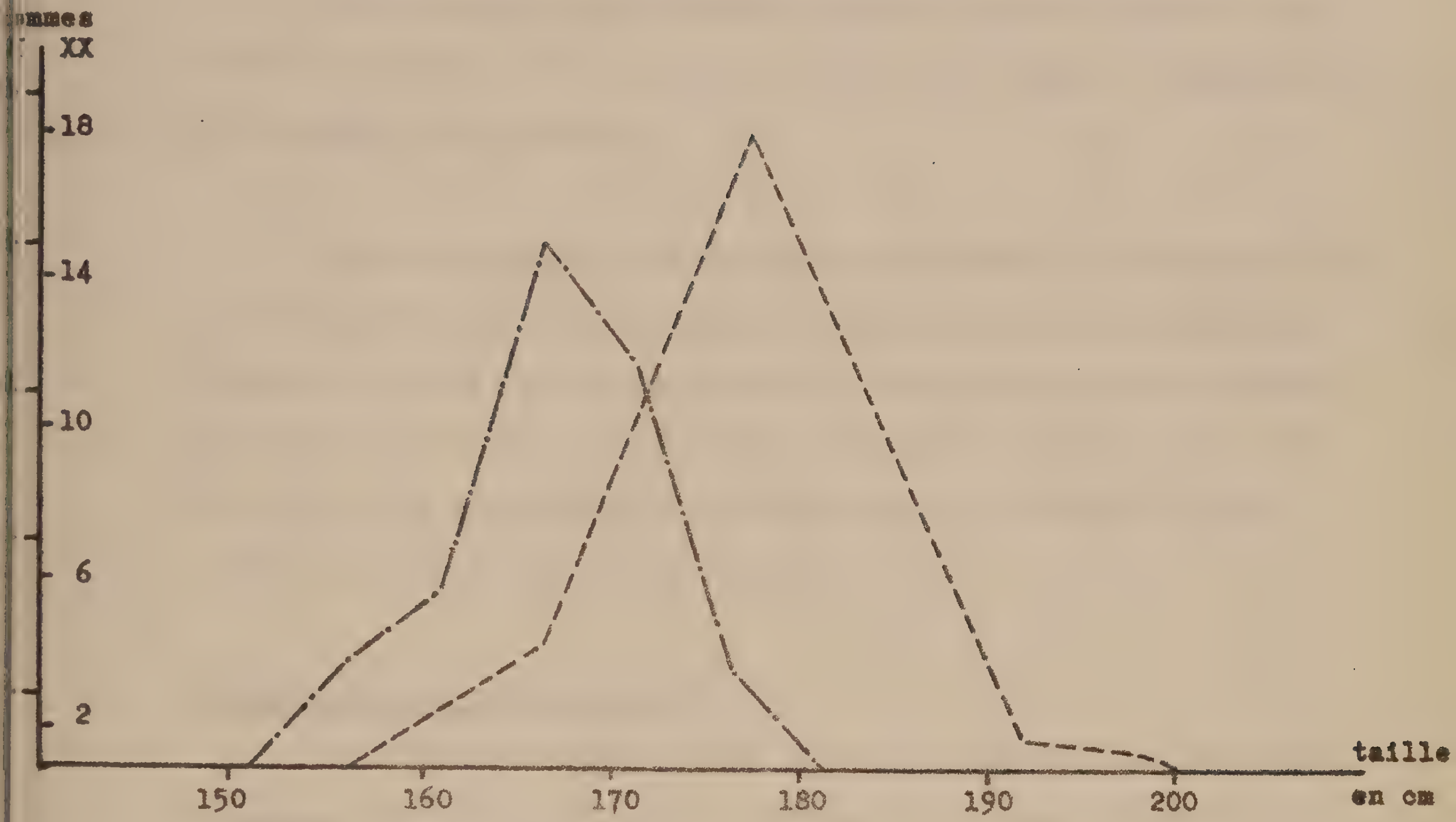


Figure II

Courbes de distribution des tailles :

. de l'homme XXY ------

. de l'homme XX. —·—·—

situe donc à gauche de celle du Klinefelter, entre celles de l'homme et de la femme d'une population témoin (43).

Les rapports des différents segments corporels sont le plus souvent respectés, et le poids, quel que soit l'âge, est généralement en harmonie avec la taille.

En conclusion, le morphotype du sujet mâle à caryotype 46, XX est celui d'un homme normal mais de petite taille dans la plupart des cas. Il peut exister une tendance gynoïde plus ou moins marquée (32 - 95 - 127 - 149 - 189) ou une macroskélie (32 - 84 - 86 - 88 - 95 - 191). La musculature est satisfaisante, la carrure le plus souvent normale, parfois athlétique.

Caractères sexuels primaires :

La verge est généralement de taille normale, elle est hypoplasique chez 19 des 55 sujets étudiés. Dans un cas, on signale un mégapénis (96).

Un hypospade pouvant aller de la forme balanique à la variété pénoscrotale est présent dans 7 observations (17 - 41 - 112 - 129 - 142 - 179 - 222).

Quant aux testicules, ils sont le plus souvent en place et de petite taille sur une série de 57 malades ; cependant, dans 3 cas, ils sont de volume normal (2 - 41 - 127), en position ectopique dans 10 autres (41 - 89 - 117 - 123 - 129 - 189 - 222).

Trois publications signalent l'absence macroscopique d'un des testicules à l'exploration chirurgicale (84 - 89 - 127) et dans une autre, il existe une activité biologique testiculaire sans que la gonade correspondante ait pu être mise en évidence (118).

La laparotomie exploratrice ou la cœlioscopie pratiquées dans 15 cas dont le nôtre ont toujours éliminé la présence de dérivés mülleriens et d'ovaires au niveau du pelvis et montrent un cul-de-sac pelvien indiscutablement mâle (17 - 38 - 41 - 54 - 84 - 112 - 117 - 118 - 122 - 123 - 142 - 145 - 222).

<u>Age de survenue de la puberté</u> :

Comme chez le klinefelterien, l'âge moyen d'apparition des premiers signes pubertaires se situe entre 13 et 16 ans chez l'homme XX, avec des extrêmes de 9 et 19 ans.

<u>Caractères sexuels secondaires</u> :

La voix est généralement de type masculin.

La pilosité axillaire est diminuée dans plus de la moitié des cas, voire absente (155).

La pilosité pubienne est le plus souvent normale en abondance et à distribution masculine ; elle peut être clairsemée ou à distribution féminine (32 - 52 - 54 - 84 - 149 - 152 - 153 - 155 - 179 - 189 - 222), parfois d'une abondance surprenante (44 - 207 - B... Marc).

La pilosité faciale est généralement de survenue tardive, peu accentuée, ne nécessitant qu'un à trois rasages hebdomadaires. Elle peut être totalement absente (38 - 84 - 122 - 179) ou au contraire très marquée (32 - 41 - 127 - 191 - B... Marc).

Une gynécomastie, le plus souvent bilatérale, non douloureuse, sans galactorrhée est présente dans 36 % des cas (11 - 43 - 44 - 54 - 84 - 86 - 88 - 89 - 149 - 153 - 155 - 191 - 203 - 221).

Une adipomastie est rapportée chez 3 sujets (33 - 95 - 191).

La réalité de l'éjaculation a été précisée 17 fois ; dans le cas de PAROMO (168), il s'agit d'une véritable spermatorrhée, le volume de l'éjaculat atteignant 14 cm3.

Le spermogramme montre toujours une azoospermie (27 - 122 - 123 - 126 - 127 - 148 - 152 - 153 - 155 - 168 - 191 - 199 - 221). Il est intéressant de signaler ici l'observation de POWERS (176) selon laquelle on aurait trouvé des spermatozoïdes dans les urines du malade ; malheureusement, ni spermogramme ni biopsie testiculaire n'ont été réalisés.

Etude neuropsychiatrique :

La majorité des individus mâles à caryotype 46, XX a une libido et une activité sexuelle satisfaisantes. Le rythme

des rapports sexuels est de 3 à 4 par semaine. La vie sexuelle du malade de PAROMO (168) peut même être qualifiée d'hyperactive puisque, témoignage de l'épouse à l'appui, le rythme des rapports est quotidien, voire bi ou triquotidien au bout de deux ans de mariage. En revanche, sur 29 hommes XX interrogés à ce sujet, il en est 8 qui signalent une activité sexuelle pauvre ou un amoindrissement précoce de leur libido et de leurs possibilités dans ce domaine (38 - 44 - 54 - 122 - 145 - 207 - 209).

Le comportement socio-affectif est régulièrement et indiscutablement masculin.

Sous l'angle psychiatrique, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure ; tout au plus pouvons-nous constater que sur 21 252 débiles ou sujets mâles hospitalisés en milieu psychiatrique, le caryotype 46, XX n'a jamais été mis en évidence (119).

Le quotient intellectuel, établi dans 38 cas, est le plus souvent normal (70 % des observations), chez deux sujets on signale même un niveau supérieur ou égal à la fin des études secondaires (122 - 153). Lorsque le Q.I. est amoindri, les chiffres ne sont jamais très abaissés, généralement voisins de 80, avec un chiffre extrême à 62 dans un cas (207). Dans notre observation, le proposant est débile avec un Q.I. à 76 selon la méthode de BINET SIMON.

Nous avons retrouvé la notion de comitialité dans 2 cas (176 - B... Marc).

L'électroencéphalogramme pratiqué chez 4 malades montre deux fois un tracé normal (127 - 191), un rythme de base lent avec dysrythmie dans la publication de POWERS (176), un rythme de base lent avec stigmates de comitialité dans notre observation.

<u>Affections associées</u> :

La variété extrême des anomalies, dystrophies ou malformations associées les rend exceptionnelles ; de ce fait, il n'existe pas d'association morbide qui soit particulière à l'homme XX.

POWERS (176) signale chez son malade une atrophie du rein droit ; dans notre observation, il ne s'agit que d'une assymétrie du volume des deux reins sans atrophie vraie.

GUYOT dans sa thèse (96) rapporte un cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative.

LAURANCE dans sa publication (117) fait état d'une duplicité pyélique gauche chez son premier malade et d'une duplicité pyélo-urétérale droite chez le second.

On peut également signaler dans cette étude portant sur 70 cas, une hernie inguinale dans 3 observations (122 - 153 - 179), une hydrocèle bilatérale dans un autre (43). Le malade de LUBETZKI (126) et le nôtre présentent un rétrognathisme marqué alors qu'un de ceux de YUNIS (222) est prognathe. Deux publications font état d'une brachymésophalangie (96 - 153), deux autres cas d'une clinodactylie du Ve doigt (42 - B... Marc).

Enfin, de nombreuses anomalies sporadiques sont également décrites telles que anencéphalie (2), microcéphalie (43), enophtalmie (43), implantation basse des oreilles (126), hypoacousie (148), surdité (43), nystagmus congénital (176). Un certain degré d'hypothyroïdie clinique et biologique est signalé par CANIVET (32) et MURIE (149).

ETUDE BIOLOGIQUE

Hormones sexuelles :

Les résultats des investigations biologiques sont rapportés dans 47 publications.

Nous envisagerons dans un premier temps les dosages statiques des différentes hormones concernées, puis, dans un second temps, les épreuves dynamiques.

Dosages statiques :

. Avant la puberté :

Les valeurs des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxystéroïdes sont compatibles avec les normes admises pour l'âge chez l'enfant normal. Il en va de même pour le niveau de la testostéronémie.

Le taux des gonadotrophines urinaires totales est le plus souvent à la limite inférieure de la normale. Chez notre malade, la valeur basale était légèrement élevée pour l'âge.

. Après la puberté :

Les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxystéroïdes sont à des valeurs normales ou à la limite inférieure de la normale. Le niveau de la testostéronémie est en revanche effondré dans tous les cas.

Le taux des gonadotrophines urinaires totales est quant à lui variable, compris dans les limites de la normale

dans 15 observations (27 - 32 - 38 - 41 - 44 - 54 - 95 - 96 - 122 - 155 - 176 - 191 - 209), dépassant de manière parfois considérable la limite supérieure habituellement admise chez 20 proposants (11 - 50 - 52 - 84 - 86 - 112 - 122 - 123 - 126 - 127 - 135 - 148 - 149 - 152 - 153 - 203 - 222).

Les oestrogènes urinaires totaux sont rapportés dans 21 publications, montrant un taux nul ou infime d'Estradiol, faible d'Estrone et d'Estriol, reflétant l'insuffisance du tissu leydigien (27 - 32 - 38 - 41 - 44 - 54 - 84 - 96 - 122 - 126 - 148 - 155 - 179 - 191 - 209).

Epreuves dynamiques :

Le test de stimulation par la gonadotrophine chorionique sous freinage par la Dexaméthasone a été réalisé dans 10 cas (32 - 54 - 86 - 96 - 149 - 179 - 191).

La réponse des androgènes et des oestrogènes est faible, voire nulle, ce qui confirme bien le dysfonctionnement du testicule endocrine.

Dans notre observation personnelle, les résultats de cette épreuve sont aberrants et ne peuvent donc être commentés.

Exploration thyroïdienne :

Pour les 6 malades chez lesquels elle a été réalisée (32 - 122 - 149 - 191 - 203), le taux d'iode protidique est à la limite inférieure de la normale, sauf dans l'observation de MURIE (149) où il existe une contamination iodée.

La cholestérolémie demeure dans les limites de la normale à l'exception du cas de STRAUGH (203) qui présente une hyperlipidémie de type et de celui de CANIVET (32) suspect d'hypothyroïdie du fait d'une hypercholestérolémie et d'un réflexogramme achiléen à 400 millisecondes. Malheureusement, dans ce dernier cas, une cholécystographie récente n'a pas permis le dosage du P.B.I.

Le taux de fixation de l'iode 131 est normal dans deux observations (122 - 191), très abaissé dans deux autres (149 - 203).

Enfin, la recherche d'anticorps anti-thyroïdiens effectuée chez 2 sujets s'est révélée négative (122 - 203). Cette recherche prend toute sa valeur lorsqu'on sait que des phénomènes d'auto-immunité thyroïdienne se rencontrent dans diverses aberrations chromosomiques, en particulier gonosomiques.

E T U D E   H I S T O L O G I Q U E

Le résultat de la biopsie testiculaire est rapportée en détail dans 49 observations dont la nôtre.

Nous distinguerons les aspects histologiques des gonades de l'homme XX en périodes pré et post-pubertaire.

- <u>Avant la puberté</u> :

Notre travail porte sur 12 cas (17 - 41 - 43 - 89 - 112 - 117 - 142 - 222 - B... Marc). Le même aspect histologique est régulièrement retrouvé : tissu testiculaire immature, dans lequel il ne semble pas exister de lignée spermatique, mais par ailleurs normal pour l'âge du sujet.

En cela, l'aspect prépubertaire du testicule de l'homme XX rejoint celui que l'on retrouve dans la maladie de Klinefelter avant la puberté (219).

- <u>Après la puberté</u> :

L'étude histologique porte ici sur 37 cas. Elle montre que :

. Il existe une hyperplasie leydigienne d'intensité variable, ne faisant défaut que dans trois observations (54 - 84 - 122).

. Les tubes séminifères sont rares et atrophiques, leurs parois épaissies, hyalinisées dans la plupart des cas à l'exception

de ceux de BOCZKOWSKI (27), De La CHAPELLE (41), LINDSTEN (122), SEBAOUN (191), STRAUGH (203) et THERKELSEN (209), qui présentent une sclérose péritubulaire et une atrophie des tubes sans hyalinose. Il convient par ailleurs de signaler l'absence complète de tubules dans les cas de Von MULERT (148), MURIE (149) et SPERLING (199).

. Les cellules de Sertoli rares, immatures, présentent parfois des signes de dégénérescence.

. La lignée spermatique est représentée dans 5 cas par de rares spermatogonies (38 - 43 - 86 - 95 - 191) et dans celui de De GROUCHY (94) par quelques spermatocytes. L'azoospermie est par ailleurs complète.

. Aucune publication ne fait état d'une dégénération néoplasique de ces testicules remaniés, souvent cryptorchides.

En résumé, l'étude anatomopathologique du testicule post-pubertaire des hommes XX rappelle dans certains cas (11 - 32 - 88 - 95 - 122 - 155 - 168 - 179 - 189 - 203) celui que l'on décrit habituellement dans le syndrome de Klinefelter (92 - 184 - 219), dans d'autres (43 - 122 - 127) celui du syndrome de l'aplasie germinale de DEL CASTILLO (36 - 65) ; enfin, de nombreuses publications font état d'un aspect histologique intermédiaire entre ces deux grands syndromes (27 - 38 - 41 - 43 - 52 - 54 - 84 - 86 - 96 - 123 - 126 - 145 - 148 - 149 - 191 - 199 - 209 - 222).

E T U D E des D E R M A T O G L Y P H E S

L'étude des dermatoglyphes est rapportée avec plus ou moins de précisions dans 29 observations dont la nôtre (Tableau I).

La position du triradius axial des deux mains n'est signalé que pour 18 malades, les formules tt et t't' sont de loin les plus fréquentes, réunissant à elles deux plus de 66 % des cas.

Les valeurs de l'angle atd sont variées, tantôt normales, tantôt augmentées, tantôt abaissées par rapport à celles d'une population témoin (16 - 171 - 172).

Des figures hypothénariennes sont retrouvées de manière assez fréquente, mais ne présentent pas d'aspect franchement pathologique.

Les figures thénariennes, exceptionnelles dans une population normale, sont ici présentes dans trois cas (122 - 148 - 199).

En ce qui concerne les figures digitales; les boucles radiales et les raquettes restent dans les limites de la normale. Les pourcentages des boucles cubitales, des tourbillons et des arches sont en revanche dispersés à l'extrême par rapport aux normes ; il en est de même du compte total des stries dont la

TABLEAU - I DERMATOGLYPHES

AUTEURS (références)	Triradius axiaux des mains	Angles atd	Figures hypothénariennes	Figures thénariennes	Distance ab (en stries)	Pourcentage des images des dix doigts						Compte total des stries	Autres constatations
						UL	PUL	RL	W	A	autres		
BARTSCH-SANDH. (11)	t't'					60		10	20	10		113	
BOCZKOWSKY (27)		93°			80,3	50		10	20		20	207	
CULLEN (52)		96°			81	60			20	20		108	
DEMINATTI (54)	t't'												Pli palmaire transverse unique à droite.
De GROUCHY (95)	tt					80		20					
De GROUCHY (95)	tt		Boucle à droite			80		20					
HIRSCH (199)	t't'	86°	Boucle à D et à G. Arche à G	Image anormale		83	50			40	10	155	
HOLT (101)	tt	78°			77	100						89	
HOLT (101)	tt	102°			72	50				50		37	
HOLT (101)	tt'	114°	Image de type non précisé		84	20			70	10		168	
LINDSTEN (122)		↑											Ligne A se terminant à la base du pouce
LINDSTEN (122)	tt'	↑	Image de type non précisé à droite	Image de type non précisé à gauche									Duplication du triradius d et t. Boucle du 3e espace interdigital.
LISKER (123)		85,5°			83	40				60		38	triradius c absent à droite et à gauche
LUCIANI (127)	t't'					50				30	20		
MIYASHITA (142)		89°			76							112	
Von MULERT (148)	t't'	137°		Image gauche de type non précisé	104	70				30		↘	Boucle du 3e espace inter-digital
NEUWIRTH (153)					68							110	
NEUWIRTH (153)					62							137	
NEUWIRTH (153)					71							69	
NEUWIRTH (153)					71							80	
NICOLIS (155)	t't'					10			90			151	Boucle du 3e espace interdigital
NICOLIS (155)	t't'					20			80			158	Boucle du 3e espace interdigital et boucle cubitale du 4e espace
PAROMO (168)	t. t.	↘	Boucle et triradius à gauche						↗			167	Déplacement du triradius d à la base de l'auriculaire
SEBAOUN (191)	t"t"	↗	Boucle à droite			80		10		10		109	
SEBAOUN (191)	tt		Figures complexes à droite et à g.			50		10	40			92	
SPERLING (199)	t't'	147	Boucle carpienne à droite et à gauche. Arche à gauche.			40	40		10	10		155	
YUNIS (222)						60	20		20			147	Boucle du 4e espace interdigital à droite et à gauche
YUNIS (222)						50	40		10			168	Boucle du 4e espace interdigital à droite et à gauche.
B. Marc	tt		Boucle à D. et à gauche.		78	80		10	10			105	

UL = Boucle cubitale
PUL = Raquette
RL = Boucle radiale

W = Tourbillon
A = Arche

valeur est étroitement liée au type de figures digitales représentées.

Enfin, il convient de signaler l'existence d'un pli palmaire unique dans le cas de DEMINATTI (54), d'une ligne "a" se terminant à la base du pouce dans ceux de HOLT (101) et LINDSTEN (122), d'une duplication des triradius d et t chez le second malade de LINDSTEN (122) qui présente en outre une boucle du IIIe espace interdigital, anomalie mentionnée également par Von MULERT (148) et NICOLIS (155). La boucle du IVe espace interdigital signalée par YUNIS (222) et NICOLIS (155) n'a pas de valeur pathologique. L'absence du triradius c est rapportée dans une observation (123), il en va de même du déplacement du triradius d à la base de l'auriculaire (168).

En résumé, il n'est pas possible d'isoler un aspect dermatoglyphique pathognomonique du sujet mâle à caryotype 46, XX du fait du faible nombre de cas sur lesquels porte cette étude d'une part et de la dispersion des valeurs numériques d'autre part.

ETUDE du GROUPE SANGUIN Xga

Le système Xg est un système de groupe sanguin érythrocytaire porté par le chromosome X en un point situé à l'extrêmité de son bras court.

— Les gênes de ce système sont constitués de 2 allèles :

. Allèle dominant Xg(a), responsable de la fabrication par les globules rouges de l'antigène Xga.

. Allèle récessif ou muet Xg.

— Les différents phénotypes possibles sont :

. Xg (a+) ; phénotype du sujet qui réagit de manière positive en présence du sérum anti Xga, signant la présence du gêne Xg (a).

Chez la femme, le génotype correspondant peut être soit hétérozygote Xg(a)/Xg, soit homozygote Xg(a)/Xg(a).

Par contre, chez l'homme XY, il n'existe qu'un génotype possible : Xg(a)/Y.

. Xg(a-) ; phénotype d'un sujet qui ne possède pas l'antigène Xga et réagit donc négativement en présence du sérum anti Xga.

Dans ce cas, c'est le gêne muet qui est présent dans le génotype qui, chez la femme, ne peut être que Xg/Xg et chez l'homme Xg/Y.

TABLEAU II

Groupes sanguins X ga

Père	Mère	Fils 46 XX	Auteurs (référence)	Total
a +	Xga +	Xga +	Bartsch-Sandhoff (11) - De La Chapelle (41, 43, 44) - Cullen (52) - Lazarus (118) - Lindsten (122) - Miyashita (142) - Powers (176) - Sebaoun (191)	17 cas
a -	Xga +	Xga +	Laurance (117) - Luciani (127)	2 cas
?	Xga +	Xga +	Boczkowsky (27) - De Grouchy (95)	2 cas
?	Xga -	Xga -	De La Chapelle (43)	2 cas
?	Xga +	Xga -	Lisker (123)	1 cas
ga +	Xga -	Xga -	De La Chapelle (38, 41) - Laurance (117)	3 cas
ga +	Xga +	Xga -	De La Chapelle (43)	1 cas
ga +	Xga -	Xga +	Yunis (222)	1 cas

Ainsi, à partir des phénotypes des parents ou des enfants, est-il possible de déduire le génotype et d'étudier les modalités de transmission de ce gêne marqueur, donc du chromosome X qui le porte.

Ce type de gêne prend, de ce fait, un intérêt considérable lorsqu'on tente de déterminer l'origine maternelle exclusive ou mixte des 2 X d'un Klinefelterien. Chez l'homme XX, l'étude de ce groupe sanguin Xga est donc un élément capital du protocole d'investigations étiopathogéniques.

Malheureusement, ce typage n'est pas toujours informatif ; en effet, que ce soit dans le cadre du syndrome de Klinefelter ou des hommes XX, lorsque parents et proposants sont de même groupe Xga + ou Xga - ; on conçoit aisément que l'origine mixte ou exclusivement maternelle ne puisse être déterminée ; il en va de même lorsque le père est Xg(a -).

Aussi, dans notre étude, sur les 29 cas où la transmission du groupe sanguin Xga a été réalisée, n'y en a-t-il que 5 pour lesquels elle soit informative (38 - 41 - 43 - 117 - 222). Nous aborderons en détail, au cours de la discussion pathogénique, les différentes possibilités d'interprétation de ces constatations.

E T U D E   C Y T O G E N E T I Q U E

Chromatine sexuelle :

Elle est positive, de manière constante dans toutes les publications.

Caryotype :

Dans tous les cas, il a été réalisé sur les lymphocytes du sang périphérique et a constamment révélé la formule 46, XX.

Dans certaines observations, il a également été réalisé sur des cellules de différents tissus comme les fibroblastes cutanés ou d'une aponévrose (1 - 2 - 27 - 32 - 38 - 41 - 44 - 54 - 112 - 117 - 118 - 122 - 126 - 141 - 142 - 145 - 155 - 168 - 176 - 179 - 191 - 203 - 207 - 209 - 222 - B... Marc) ou encore à partir du tissu testiculaire (1 - 17 - 27 - 32 - 41 - 44 - 95 - 117 - 122 - 126 - 142 - 145 - 148 - 155 - 168 - 179 - 191 - 203 - 209 - 222).

Il est des cas où ce caryotype a été vérifié sur plusieurs centaines de cellules (11 - 17 - 27 - 41 - 52 - 54 - 142 - 191) et a toujours, avec une constance remarquable, montré la formule 46, XX.

Autoradiographie :

- Principe (195 - 210) :

Une cellule, en présence de thymidine tritiée durant la phase S du cycle cellulaire, incorpore celle-ci dans tout chromosome répliquant son DNA à cette période.

Cette réplication du DNA étant asynchrone, seuls les chromosomes le répliquant au moment de l'introduction de la thymidine tritiée seront donc marqués. Certains chromosomes, en particulier le chromosome X inactif, se caractérisent par la réplication tardive de leur DNA ; ils pourront donc être facilement identifiés par cette technique qui permettra en outre de détecter une éventuelle anomalie telle qu'une translocation.

- Résultats :

Cette technique a été utilisée dans de nombreuses publications (1 - 20 - 27 - 38 - 40 - 41 - 122 - 148 - 168 - 176 - 199 - 203 - 220 - 222) et n'a jamais permis de révéler d'anomalie.

Despiralisation différentielle par la Bromodéoxyuridine (BrdU) :

- Principe (9 - 115 - 116 - 195) :

La Bromodéoxyuridine entraîne une despiralisation différentielle intéressant le chromosome X inactif (ou hétérochromatique), ce qui permet de l'isoler par rapport au chromosome X génétiquement actif (ou euchromatique) qui réplique son DNA de manière plus précoce.

- Résultat :

Cette technique n'a été utilisée que dans le cas de B... Marc et ne permet pas de détecter d'anomalie des chromosomes X.

Techniques d'induction des bandes :

- Principe (166 - 195) :

Elles utilisent le fait que certaines techniques entraînent une striation faite d'alternance de bandes horizontales colorées et non colorées sur toute la longueur des chromosomes, spécifique de chaque paire chromosomique.

Ces techniques permettent donc d'identifier de façon précise chaque paire chromosomique mais aussi de détecter des remaniements, en particulier des translocations interchromosomiques.

Les techniques les plus employées sont la coloration par la Quinacrine ou technique des bandes Q (35), la dénaturation protéolytique ou technique des bandes G (190 - 206), la dénaturation ménagée par la chaleur ou technique des bandes R (59 - 60), toutes ces techniques étant complémentaires l'une de l'autre.

Certaines caractéristiques, portant sur certains chromosomes, peuvent par ailleurs permettre d'identifier de façon tout à fait spécifique diverses régions chromosomiques ; ainsi, après

coloration par la Quinacrine (Bandes Q), le chromosome Y est-il "marqué" de façon caractéristique par une fluorescence très accentuée des deux tiers distaux de ses bras longs. La même spécificité est obtenue par la coloration de l'hétérochromatine ou technique des bandes C (195) qui met en évidence un segment très coloré correspondant aux deux tiers distaux des bras longs du chromosome Y.

Résultats :

Dans tous les cas où ces techniques ont été appliquées (1 - 11 - 29 - 33 - 44 - 52 - 54 - 88 - 89 - 96 - 112 - 118 - 129 - 131 - 142 - 149 - 155 - 173 - 179 - 199 - 207 - 221 - 222 - B... Marc), il n'a jamais pu être mis en évidence d'anomalie pouvant évoquer une translocation Y ; X ou Y ; autosome.

Recherche de Y-Bodies :

Comme nous l'avons précédemment décrit, les deux tiers distaux du chromosome Y, après coloration par la Quinacrine se caractérisent par une fluorescence très marquée.

Cette partie du chromosome Y apparaît à l'interphase sous forme d'un corpuscule très brillant qu'on désigne sous le terme de "Y-body".

Dans tous les cas où cette étude en interphase a été réalisée (11 - 33 - 38 - 41 - 44 - 54 - 89 - 117 - 122 - 129 - 179 - 199 - 222), parfois sur plus de 1 000 cellules de tissus différents dont le tissu testiculaire (11 - 33 - 38 - 41 - 54 - 117 - 122 - 179 - 222), il n'a jamais été mis en évidence d' "Y-bodies".

H O M M E S   XX & S Y N D R O M E de K L I N E F E L T E R

Bon nombre d'auteurs considèrent le sujet mâle à caryotype 46, XX comme une variété du syndrome de Klinefelter, s'appuyant en cela sur certaines similitudes cliniques, biologiques et histologiques et sur l'hypothèse pathogénique de l'Y passé inaperçu que nous aurons l'occasion de développer au cours de l'étude physiopathologique.

En revanche, de nombreux éléments tendent à imposer l' "homme XX" comme une entité clinique particulière.

Dans notre étude clinique, nous avons relevé des éléments dont la similitude avec le syndrome de Klinefelter est frappante ; ainsi en est-il de l'âge de survenue de la puberté, de l'aspect des caractères sexuels primaires, de la fréquence d'association avec un hypospade qui est de 12 % chez l'homme XX et de 17 % dans la maladie de Klinefelter dans une étude portant sur 59 observations (55 - 133).

Plaidant à l'encontre de cette théorie unicistе, nous retiendrons essentiellement deux arguments :

- le premier est d'ordre étiologique, à savoir que comme le démontre la courbe de distribution des naissances d'homme XX en fonction de l'âge maternel, il n'existe pas de corrélation entre les deux et qu'en conséquence, on est en droit de penser que le processus de non disjonction des chromosomes X maternels n'inter-

vient pas ici, au contraire de ce qui se passe dans la maladie de Klinefelter (68).

- le second élément est d'ordre morphologique ; en effet, à quelques exceptions près, le mâle XX se présente comme un homme de petite taille mais par ailleurs normal. La courbe de distribution des tailles se détache nettement de celle du syndrome de Klinefelter, se situant pour l'homme XX entre celle de l'homme et de la femme d'une population témoin. Par ailleurs, les rapports des différents segments sont le plus souvent respectés, ce qui est rarement le cas chez le klinefelterien (187).

De nombreuses autres constatations cliniques, sans pour autant permettre une quelconque affirmation viennent souligner les divergences qui existent entre "homme XX" et syndrome de Klinefelter :

. Ainsi peut-on signaler la normalité de la libido et de l'activité sexuelle fréquente chez le male 46, XX, rare chez le klinefelterien. Il en est de même si l'on considère le niveau intellectuel moyen (22).

. La cryptorchidie, retrouvée dans 51 % des cas sur une série de 59 klinfelteriens (55 - 133) n'est signalée qu'avec une fréquence de 17,5 % chez l'homme XX, différence qui nous parait significative de même qu'en ce qui concerne l'incidence de la gynécomastie que l'on constate chez 60 % de 120 sujets

présentant un syndrome de Klinefelter (85 - 90 - 91 - 133 - 143 - 225) contre seulement 36 % des mâles à caryotype 46, XX.

. La variabilité extrême des caractères sexuels secondaires, des diverses malformations ou dysmorphies associées ne permet pas de porter d'affirmation.

L'étude biologique est similaire à celle du syndrome de Klinefelter mais elle ne fait que refléter l'existence de lésions histologiques testiculaires profondes qui, comme nous l'avons précédemment souligné, si elles évoquent parfois un syndrome de Klinefelter typique, présentent dans d'autres cas un aspect intermédiaire entre testicule klinefelterien et gonade de l'aplasie germinale.

Les dermatoglyphes quant à eux présentent une telle variabilité qu'il n'est pas possible d'individualiser un aspect particulier isolant l'homme XX des femmes et des hommes normaux, ni du syndrome de Klinefelter, ni même de celui de la dysgénésie gonadique (16 - 77 - 103 - 173 - 174).

En résumé, l'étude clinique et paraclinique du sujet mâle à caryotype 46, XX permet de supposer qu'il existe un mécanisme pathogénique pluraliste faisant, dans certains cas, entrer l'homme XX dans le cadre du syndrome de Klinefelter, l'imposant comme une entité clinique particulière dans d'autres.

Dans le chapitre suivant, nous essaierons d'individualiser les différents mécanismes susceptibles d'expliquer l'existence d'un phénotype mâle en l'absence apparente de chromosome Y.

ETIOPATHOGENIE

Avant d'aborder l'étude étiopathogénique proprement dite, il nous semble intéressant d'entreprendre un rappel préalable des connaissances actuelles concernant l'embryologie du testicule et le déterminisme chromosomique de la différenciation sexuelle.

A la lumière de ces faits, nous discuterons ensuite les différentes hypothèses tentant d'expliquer le développement du tissu testiculaire et la différenciation mâle de l'individu en l'absence apparente de chromosome Y.

RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

La gonade indifférenciée (195 - 200) :

La formation de l'appareil génital est en étroite relation avec celle de l'appareil urinaire ; l'ébauche de la gonade apparait en effet sur la face antéro-interne du corps de Wolff. Les canaux qui parcourent ce dernier serviront de voies excrétrices :

- le canal de Wolff pour le testicule
- le canal de Müller pour l'ovaire.

La première manifestation de la formation de la gonade apparait chez l'embryon humain au stade de 5 mm sur la face antéro-interne du corps de Wolff : c'est la crête génitale, bourrelet mésenchymateux revêtu par l'épithélium coelomique épaissi auquel on donne le nom d'épithélium germinatif. C'est à partir de ce dernier que, à la 6e semaine, se développeront les cordons sexuels constitués des cellules de l'épithélium coelomique que sont venus coloniser les gonocytes primordiaux.

A ce stade, il n'existe pas de différence entre un futur testicule et un futur ovaire et cet aspect persistera jusqu'à la 6e semaine de développement.

La différenciation testiculaire (195 - 200) :

Elle va être caractérisée par :

. la migration de tous les gonocytes dans les cordons germinatifs avec arrêt de la multiplication cellulaire dans la crête germinative.

. la constitution à la fin de la 7e semaine d'une membrane fibreuse, ébauche de l'albuginée sous l'épithélium germinatif.

. la transformation des cordons germinatifs en tubes séminifères, des cellules d'origine coelomique en cellules de Sertoli, des gonocytes en spermatogonies et des cellules mésenchymateuses qui séparent les futurs tubes séminifères en cellules de Leydig.

L'ensemble des cellules de Leydig, qui constituera la glande interstitielle, acquièrera un grand développement entre le 3e et le 5e mois.

Formation des voies génitales internes mâles (200) :

Au stade indifférencié, l'embryon humain de 6 semaines possède deux systèmes de canaux pairs étendus du mésonephros au cloaque :

. les canaux de Wolff

. les canaux de Müller.

Ceux-ci se développent de façon non préférentielle jusqu'au 50e - 60e jour. Chez le mâle, le canal de Wolff donne alors naissance au canal épididymaire, puis au déférent et au canal éjaculateur, alors que le canal de Müller subit une involution presque totale.

Migration du testicule (200) :

L'ébauche de la gonade se développe primitivement dans la région lombaire de l'embryon ; à la fin de la vie foetale, le testicule aura quitté la cavité abdominale pour se loger dans les bourses.

Le mécanisme de la descente testiculaire est encore discuté mais il est établi qu'il est sous contrôle hormonal. L'hypophyse et les gonadotrophines placentaires activeraient la glande interstitielle du testicule, laquelle élaborerait des androgènes, agents indirects de la migration.

Formation des organes génitaux externes (200) :

Dans un premier stade, l'ébauche des organes génitaux externes est identique dans les deux sexes. Ce n'est qu'à partir de la 9e semaine de la vie embryonnaire que la différenciation dans le sens mâle ou femelle va s'ébaucher.

Cette différenciation est déterminée par l'action des hormones sexuelles ; la présence d'hormones mâles conditionnerait l'évolution dans le sens masculin, leur absence dans le sens féminin.

Déterminisme de la différenciation sexuelle chez l'embryon :

Nous avons vu que le sexe anatomique de l'individu se précise de manière relativement tardive, nous aborderons maintenant les mécanismes de cette différenciation sexuelle.

La différenciation de la gonade primitive obéit à un double mécanisme :

. Déterminisme génétique, lié à la formule gonosomique de l'individu.

. Mécanisme hormonal duquel dépend l'acquisition, par le tractus génital, d'une conformation correspondant au sexe de la gonade.

Les facteurs génétiques de la différenciation sexuelle feront l'objet du chapitre suivant. Aussi notre propos se résumera-t-il ici à l'étude des facteurs hormonaux du déterminisme mâle de l'individu.

L'expérimentation démontre l'intervention de substances morphogènes dans la différenciation sexuelle.

Pour JOST (109 - 110 - 110 b), c'est le testicule qui, par ses sécrétions, est le responsable du développement des caractères qui permettent de distinguer les deux sexes ; en son absence, l'organisme évolue dans le sens féminin quel que soit son sexe génétique.

Deux théories s'affrontent pour tenter d'expliquer ce mécanisme hormonal :

. Selon une conception uniciste (178) le testicule de l'embryon mâle secréterait une hormone androgénique proche de la testostérone ; celle-ci ferait régresser les canaux de Müller

et assurerait la transformation des formations wolffiennes en voies excrétrices mâles.

. En revanche, une conception dualiste implique l'action de deux hormones testiculaires (202) :

- une hormone androgénique, correspondant à la testostérone serait responsable de la transformation des structures wolffiennes en voies excrétrices du testicule.

- une autre hormone, de nature encore inconnue, provoquerait la régression des canaux de Müller.

<u>De ce rappel embryologique, nous pouvons donc conclure que</u> :

Chez l'homme XX l'embryogenèse testiculaire s'est déroulée pratiquement normalement, donnant naissance à un testicule foetal fonctionnel puisqu'il y a eu différenciation masculine des gonoductes et des organes génitaux externes.

Il est intéressant de noter qu'il en est de même dans le syndrome de Klinefelter dans le cadre duquel RUBIN, MATTEI et CESARINI (184) ont montré grâce au microscope électronique, que les lésions du tissu interstitiel du testicule pourraient apparaître dès la vie foetale, lors de la première période de différenciation de l'activité leydigienne. Or, comme nous l'avons précédemment dit, la descente des testicules et la formation des organes génitaux externes sont sous la dépendance d'un mécanisme hormonal. Le rapprochement de ces deux constatations donnerait une explication à l'accentuation de la fréquence de l'hypospade et de la cryptorchidie dans le syndrome de Klinefelter et chez l'homme XX ; mais il s'agit là d'une hypothèse personnelle.

R A P P E L du D E T E R M I N I S M E C H R O M O S O M I Q U E de la D I F F E R E N C I A T I O N S E X U E L L E

Depuis la standardisation des méthodes d'étude du caryotype humain, les techniques utilisées en cytogénétique se sont considérablement perfectionnées, permettant non plus seulement l'étude des aberrations numériques des chromosomes mais également une étude beaucoup plus précise de ceux-ci, à même comme nous l'avons vu précédemment, de déceler leurs caractéristiques en fluorescence, la réplication du DNA par autoradiographie après marquage à la thymidine tritiée ou par la technique de despiralisation différentielle par la Bromodéoxyuridine (BrdU), d'identifier les différentes bandes chromosomiques, techniques particulièrement intéressantes dans la détection des translocations.

Quant aux tentatives de localisation des différents gênes portés par les chromosomes, elles relèvent de travaux de synthèse comparative entre les différents types de délétions constatés dans la littérature et leur retentissement clinique (56 - 137 - 147 - 150 - 158 - 163), d'études de populations (8) et surtout de la technique d'hybridation somatique (8).

Malgré les progrès considérables réalisés tant dans l'étude des caractéristiques des différents chromosomes que dans celle de la localisation des différents gênes, il faut insister sur le fait que

le pouvoir de définition de ces différentes techniques reste encore limité et ne permet pas de tirer de conclusions aussi fines qu'il serait nécessaire dans le domaine de la génétique. En effet, seule la carte génique du chromosome X bénéficie d'arguments assez nombreux pour pouvoir être retenue (8).

Caractéristiques et rôles du chromosome Y :

Etude morphologique :

Le chromosome Y ressemble aux petits autosomes acrocentriques du groupe G (125 - 213).

Il s'en distingue par sa taille, à peine supérieure et dont il faut savoir qu'elle est éminemment variable d'un sujet à un autre (174), des bras courts plus petits, le parallèlisme plus accentué des bras longs, la faible visibilité de son centromère, l'existence d'une constriction secondaire sur les bras longs avec aspect flou de leur extrêmité distale, l'absence de tout satellite et sa situation souvent périphérique dans les mitoses après dispersion (125).

On conçoit que la petite taille de l'Y ne soit pas sans entraîner de sérieuses difficultés d'interprétation lorsqu'on s'interroge sur une délétion partielle de ce chromosome, ou une translocation partielle ou même sur l'identité gonosomique de certains fragments métacentriques isolés ; cependant, grâce aux techniques de fluorescence (bandes Q) et de la coloration de l'hétérochromatine (bandes C), les chromosomes Y peuvent être identifiés même lorsqu'ils ont une forme atypique (108).

Pour certains auteurs, les régions hétérochromatiques de l'Y qui, précisément sont colorées par les techniques des bandes Q et C, seraient dépourvues de gênes ou du moins de gênes importants ; de ce fait, une altération portant sur ces régions n'entraînerait que des modifications minimes du phénotype (213).

Gênes localisés sur le chromosome Y et rôle dans la différenciation sexuelle :

. Caractères cliniques liés au chromosome Y :

Parmi 17 caractères cliniques supposés liés à l'Y (57), seule l'hypertrichose des oreilles a été retenue. Cependant, on ne peut exclure que, comme la calvitie précoce, ce caractère soit autosomique dominant mais exprimé uniquement chez le mâle.

. Gênes responsables du dimorphisme sexuel dans le développement squelettique :

Les sujets présentant une maladie de Klinefelter ont une vitesse de maturation osseuse identique à celle des hommes normaux alors que chez le Turnérien, elle est égale à celle des femmes XX. Il est par ailleurs connu que la maturation osseuse chez le mâle est plus lente que chez la femelle ; on peut donc conclure que le chromosome Y est à l'origine de ce retard.

Les études portant sur le sujet de phénotype féminin ayant un isochromosome pour le bras long de l'Y (106)

donc sans bras court, suggèrent d'une part que les gènes masculinisants sont localisés sur les bras courts du chromosome Y et que les bras longs sont porteurs de gènes de stature qui évitent chez ces sujets le développement du nanisme habituellement observé dans le syndrome de Turner.

. Gènes de la différenciation sexuelle mâle de l'individu :

M. DEVICTOR-VUILLET dans sa thèse (56) a tenté d'établir une carte topographique localisant ces gènes. Ses conclusions sont les suivantes (figure III) :

- les gènes assurant la différenciation et la migration des gonocytes ainsi que la mise en place des ébauches génitales seraient situés en-dehors du chromosome Y, sous la dépendance de phénomènes cellulaires plus généraux.

- les bras courts du chromosome Y porteraient les gènes responsables de la différenciation de la gonade indifférenciée en testicule ; hypothèse démontrée par JACOBS et ROSS (106), FERGUSON-SMITH (71) et KRMPOTIC (113).

- le contrôle de la sécrétion hormonale du testicule foetal serait effectué par des gènes localisés sur les bras longs, en position juxtacentromérique.

- les gènes régissant la spermatogenèse seraient situés au niveau de la constriction secondaire.

- l'extrêmité des bras longs du chromosome Y porterait les gênes nécessaires à l'achèvement harmonieux des phénomènes de la différenciation testiculaire.

FIGURE III

Essai de localisation des différents gênes situés sur le chromosome Y selon M. DEVICTOR-VUILLET

. Antigène H-Y :

Enfin, et c'est un point capital que nous sommes amenés à développer, l'antigène H-Y est le seul caractère dont on ait la quasi certitude qu'il soit l'expression d'un gêne localisé sur le chromosome Y.

C'est en 1955 que EICHWALT et SILMSES (62) découvrent que la souris femelle ayant reçu une greffe de peau d'un mâle de la même souche déclenche une réaction de rejet vis-à-vis du

greffon, manifestation qui n'existe pas lorsque cette greffe est pratiquée de mâle à mâle, de femelle à femelle, ou de femelle à mâle. L'existence d'un antigène lié à la présence du chromosome Y était démontrée ; on le baptisa "Histo-compatibility-Y Antigen" ou antigène H-Y.

WACHTEL (215 - 216) et BENNETT (14) ont très bien démontré que l'antigène H-Y ne s'exprime qu'en présence d'un chromosome Y et n'est pas dépendant de l'action de la testostérone. Ainsi, la souris Tfm,Y chez laquelle une insensibilité des organes cibles à la testostérone donne naissance à l'équivalent de ce que l'on décrit chez l'homme sous le nom de testicule féminisant, exprime l'antigène H-Y (14), au contraire les femmes XX et XO ne l'expriment jamais alors que les hommes XYY l'expriment en proportion parfois double et quoiqu'il en soit toujours supérieure aux valeurs trouvées chez l'homme normal XY.

Chez le mâle ayant un isochromosome pour le bras long de l'Y, c'est-à-dire une absence de bras court, l'antigène H-Y ne peut être mis en évidence ; ceci semble indiquer que le ou les gènes responsables sont localisés sur le bras court de l'Y ou dans sa région péricentromérique.

Cette découverte prend tout son intérêt quand on sait que l'antigène H-Y s'exprime chez tout sujet présentant du tissu testiculaire, quel que soit son caryotype et son phénotype, que ce soit dans l'espèce humaine (217) ou chez la souris Sxr, XX qui représente l'équivalent de l'homme XX dans cette espèce (15). L'antigène H-Y semble donc être en étroite

relation avec la différenciation mâle de la gonade primitive.

Pour BJERSING (25), le ou les loci de l'antigène H-Y ne seraient pas localisés sur l'Y mais sur l'X. Le chromosome Y ne serait porteur que de gênes régulateurs chargés de déréprimer les gênes masculinisants portés par l'X. En l'absence de chromosome Y, une mutation autosomique pourrait jouer ce rôle dérépresseur expliquant l'existence d'hommes et d'hermaphrodites XX, l'absence de développement testiculaire normal en la présence d'un Y comme c'est le cas dans les dysgénésies gonadiques XY où l'importance de l'incidence familiale suggère un mécanisme autosomique.

Caractéristiques et rôles du chromosome X :

- Etude morphologique :

Le chromosome X unique de l'homme est morphologiquement identique aux deux exemplaires de la femme.

C'est le plus grand des chromosomes moyens du groupe C et il est difficile par la simple coloration au Giemsa, à individualiser par rapport aux chromosomes de la paire n° 6 sur le caryotype. Par contre, l'étude des bandes Q, R et G, la technique de la despiralisation différentielle par la Bromodeoxyuridine (BrdU) ou l'autoradiographie rendent son identification aisée.

Le corpuscule de Barr (10), visible à l'interphase contre la membrane nucléaire des cellules somatiques permet de prévoir de manière simple quel est le nombre de chromosomes X

présents dans le caryotype. Ce nombre est égal au nombre de corpuscules de Barr plus un.

Il est admis que cette chromatine sexuelle correspond à l'X ou aux X inertes de la théorie de M.F. LYON (128) qui démontre que, dans les différentes cellules d'un même individu, lorsqu'elles comportent plus d'un X, seul l'un d'eux est génétiquement actif. Ce processus d'inactivation ou lyonisation frappe au hasard soit le chromosome X d'origine maternelle, soit le chromosome X d'origine paternelle.

Cette lyonisation selon certains auteurs ne serait que partielle (69 - 75 - 225) ou tout au moins ne surviendrait qu'après le 18e jour de la vie embryonnaire (69) et qu'elle intéresserait toujours l'X anormal lorsqu'il existe une aberration de l'un d'eux (107). Faisant exception à cette dernière constatation, plusieurs observations font état de cas de translocation autosome ; X où c'est le chromosome X normal qui est inactivé (205).

La technique de réalisation de la chromatine sexuelle est simple ; elle donne un pourcentage de 20 à 60 % chez la femme et nul chez l'homme.

Il convient de signaler que les modalités d'étude de la chromatine et les artéfacts sont tels que certains auteurs admettent un pourcentage inférieur ou égal à 4 % chez l'homme.

Cet examen ne donne donc qu'une réponse qualitative à savoir qu'il est positif ou négatif mais ne permet en aucun cas de présumer d'une mosaïque au vu des variations de pourcentage obtenues.

Le drumstick, petit appendice chromatinien rattaché au noyau des polynucléaires neutrophiles chez la femme, absent chez l'homme, est considéré comme une expression du chromosome X. Sa fréquence varie chez la femme de 0,5 à 10 % (107) et n'a pas de valeur quantitative.

Gênes localisés sur le chromosome X :

Le chromosome X est porteur d'un grand nombre de gênes ; on a pu localiser environ 60 locis sur les 2 000 connus (96).

Certains de ces gênes peuvent être utilisés en qualité de gênes marqueurs de grande utilité dans la recherche de l'origine paternelle ou maternelle des deux X d'un klinefelterien.

Ainsi peut-on utiliser le gêne du daltonisme, de la synthèse de la G 6PD et surtout du groupe sanguin Xga.

Rôle du chromosome X dans la différenciation sexuelle :

Un travail de synthèse portant sur les différents types de délétion (69 - 157) permet de penser que de nombreux loci sur le chromosome X sont impliqués dans la différenciation ovarienne et qu'ils sont localisés sur les bras courts et sur les bras longs de celui-ci.

Par ailleurs, le chromosome X pourrait être porteur à la fois de déterminants mâles (Mx) et de déterminants femelles (Fx). L'étude de l'évolution des chromosomes sexuels des vertébrés est très en faveur de cette hypothèse. Au départ, les chromosomes sexuels sont homologues l'un de l'autre dans les deux sexes, l'hétéromorphisme de ces gonosomes se dessine au fur et à mesure que l'on remonte l'échelle de l'évolution des vertébrés pour aboutir à la dualité chromosome X - chromosome Y, ce dernier ayant progressivement éliminé les gênes mendeliens qu'il portait et se trouvant presqu'uniquement constitué de facteurs du déterminisme sexuel mâle.
Le chromosome X quant à lui serait quasiment resté dans son état originel et contiendrait à la fois les facteurs du déterminisme sexuel mâle et femelle ainsi que les gênes mendéliens liés au sexe (56 - 72 - 160).

Considérant l'homologie résiduelle de l'X et de l'Y, la masculinisation pourrait résulter d'un mécanisme d'induction directe des facteurs masculinisants de l'Y (My) sur ceux du chromosome X (Mx).

Certains auteurs pensent que l'absence du chromosome Y laisserait la prépondérance aux facteurs féminisants Fx portés par le chromosome X, ce qui maintiendrait dans un état de répression permanente les gênes masculinisants Mx (56).
En revanche, la présence du gonosome Y apportant un surplus de gênes masculinisants serait à l'origine d'une dérépression conduisant à la différenciation mâle de la gonade primitive. (Figure IV).

<u>Rôle des autosomes dans la différenciation sexuelle (Figure IV) :</u>

Nous avons dit précédemment que la différenciation sexuelle de l'individu relevait d'un mécanisme de répression - dérépression mettant en jeu le couple des chromosomes sexuels.

Une perturbation de ce mécanisme pourrait, dans certains cas, être occasionnée par l'existence de gênes autosomiques.

Ainsi, en 1945, STURTEVANT (204) a démontré qu'il existe, chez la drosophile melanogaster des gênes mutants à effet masculinisant portés par l'autosome III qui à l'état homozygote transforment la femelle en un mâle stérile.

Chez les mammifères, un gêne autosomique dominant induit chez la chèvre le développement de structures testiculaires chez un individu homozygote de constitution caryotypique femelle (66 - 97 - 196).

Enfin, CATTANACH, dans une très intéressante publication (37) montre qu'il existe chez la souris un gêne autosomique, fruit d'une mutation, capable de transformer les souris XX et XO en individus mâles.

Dans l'espèce humaine, il est probable qu'existent des gênes autosomiques influençant la différenciation sexuelle ; ainsi en est-il du cas du testicule féminisant où un trouble de réceptivité d'origine génique rend insensibles les organes cibles à l'action des androgènes (Figure IV).

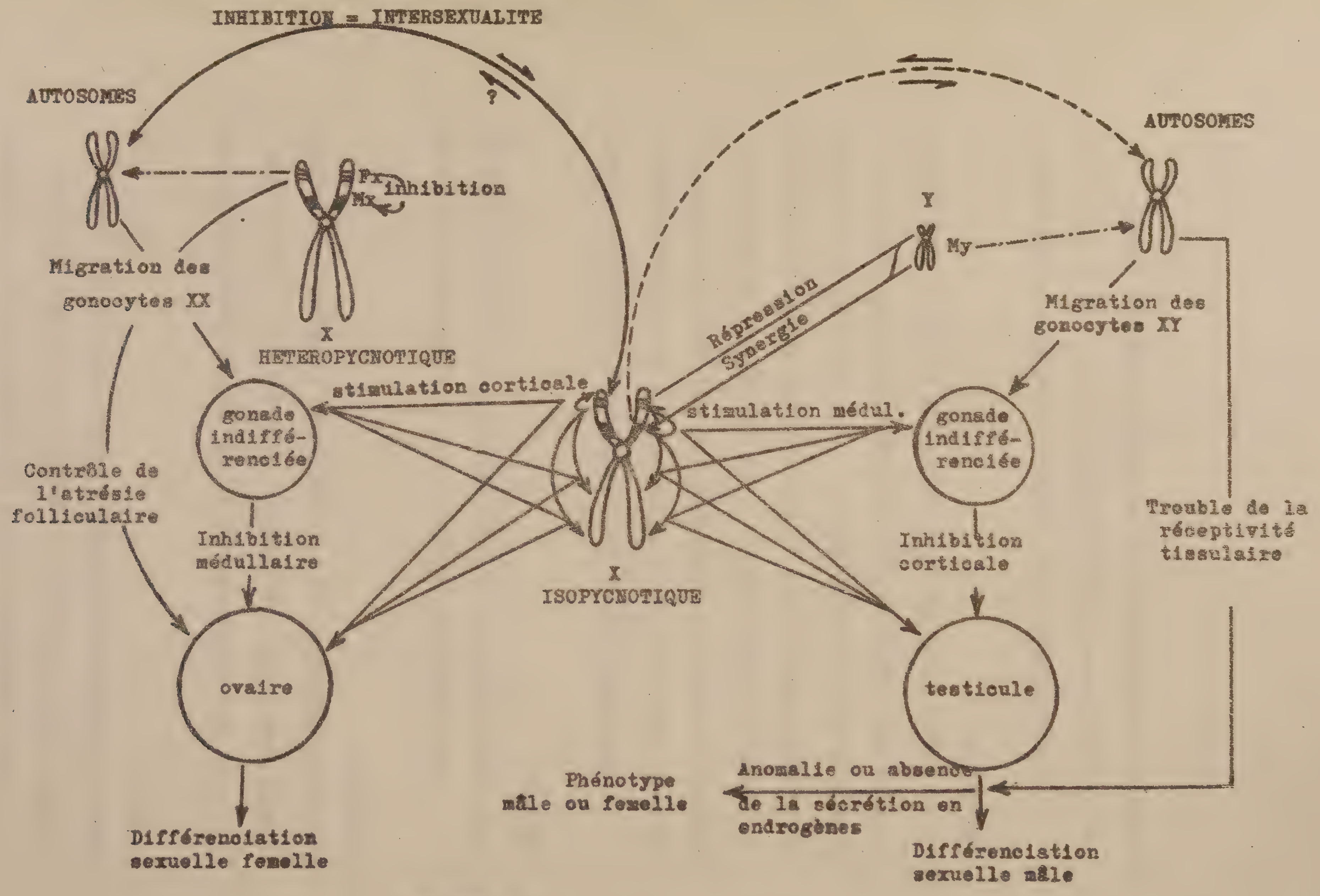


FIGURE IV

SCHEMA DE LA DETERMINATION DU SEXE CHEZ l'HOMME.

Selon M. DEVICTOR-VUILLET.

<u>En résumé</u> (Figure IV) :

. Les chromosomes X et Y ne doivent pas être considérés à l'état isolé, car seul l'ensemble du complexe XX ou XY permet le développement sexuel normal de la femme ou de l'homme.

. Le rôle du chromosome Y dans la différenciation testiculaire semble donc se résumer, quel que soit le mécanisme exactement impliqué, en l'induction de la gonade primitive en testicule.

. Les sécrétions hormonales de ce testicule sont quant à elles responsables de la masculinisation des organes génitaux externes.

. On conçoit mieux, à la lumière de ces faits, que des sujets à caryotype XY, porteurs de testicules authentiques, puissent présenter un phénotype femelle, dans la mesure où l'on admet qu'interviennent, soit une absence de sécrétion testiculaire comme c'est le cas dans les agénésies gonadiques ou dans certains gonocytomes (56 - 110 b), soit à une insensibilité des organes cibles aux hormones testiculaires (14 - 56) dont nous avons vu qu'elle pouvait résulter d'un mécanisme autosomique.

. L'association d'un phénotype mâle avec un caryotype XX chez un sujet dont les gonades sont des ovaires comme c'est le cas d'une observation rapportée par SCHLEGEL (188),

trouve son explication dans la thésaurismause androgénique secondaire à l'agénésie rénale que présentait cet unique cas retrouvé dans la littérature.

. Enfin demeure le problème de la différenciation gonadique et phénotypique masculine de l'individu à caryotype XX que nous allons maintenant discuter.

D I S C U S S I O N   P A T H O G E N I Q U E

Introduction

Le problème étiopathogénique que pose le sujet mâle à caryotype 46, XX entre dans le cadre plus général du mécanisme de différenciation testiculaire en l'absence apparente de chromosome Y.

Ainsi, dans l'hermaphrodisme vrai, que le malade soit porteur d'un seul ovotestis (4 - 156 - 185), de deux ovotestis (3 - 102 - 112 - 156 - 182 - 185), d'un ovotestis et d'un testicule (156 - 185), d'un ovotestis et d'un ovaire (67 - 156 - 181 - 185) ou d'un testicule et d'un ovaire (156 - 185), le caryotype est dans la majorité des cas celui d'une femme normale (156 - 181).

Toujours dans le cadre des états intersexués, des sujets présentant des gonades indubitablement mâles, un caryotype 45 XO et des organes génitaux externes ambigus ont également été décrits (5 - 26 - 28 - 61) ; qui plus est, LO CURTO (53) fait état du cas d'un enfant à phénotype mâle non ambigu, porteur de gonades dont la biopsie révèle qu'il s'agit de tissu testiculaire normal pour l'âge, présente ce même caryotype XO.

Plusieurs observations de pseudohermaphrodites à gonades mâles, avec phénotype ambigu à dominante masculine (46 - 48 - 185 - 193 - 194 - 208) ou femelle non ambigu (58) relatent l'existence d'un caryotype 46, XX.

La question qui se pose maintenant est donc la suivante :

La différenciation masculine de l'embryon est-elle concevable en l'absence de chromosome Y ? Ou bien l'absence de ce matériel génique n'est-elle qu'apparente ?

LE CARYOTYPE DES MALES XX COMPORTE EN FAIT UN "CHROMOSOME Y PASSE INAPERCU".

Cette éventualité regroupe trois hypothèses :

- Théorie de la mosaïque passée inaperçue.

- Théorie de la translocation Y ; X.

- Théorie de la translocation Y ; Autosome.

* * *

Théorie de la mosaïque passée inaperçue :

De nombreux types de mosaïque ont été décrits dans la littérature tant en ce qui concerne l'hermaphrodisme que le syndrome de Klinefelter.

Ainsi, bien que la plupart des cas d'intersexualité présente un caryotype 46,XX, de nombreuses publications font état de mosaïques plus ou moins complexes :

45 XO / 46 XY (24 - 74 - 111)

46 XX / 46 XY (7 - 31 - 134)

46 XX / 47 XXY (104)

45 XO / 46 XY / 46 XX / 47 XXY (19)

46 XX / 46 XY / 47 XXY (31 - 212)

45 XO / 48 XXXY (218)

Dans la maladie de Klinefelter, des clones cellulaires de variabilité extrême, tant dans leur caryotype que dans leurs proportions respectives peuvent également être associées en mosaïques plus ou moins complexes.

Parmi les plus fréquentes, nous ne retiendrons que les mosaïques 46 XY / 47 XXY à l'origine d'une possibilité de fertilité chez le klinefelterien du fait de l'existence du clone XY (92 - 121 - 154 - 164) et les mosaïques 46,XX/47 XXY (51 - 79 - 122 - 132 - 139 - 140) dont nous rapportons brièvement un nouveau cas :

G... Etienne, né en 1956, 6e enfant de sa fratrie, célibataire, sans antécédent pathologique notable, est adressé en consultation chez Monsieur le Professeur PUTELAT, service de Médecine II, Hôpital du Bocage à DIJON, pour atrophie testiculaire bilatérale découverte à l'occasion d'un examen systématique. Ce sujet, de morphologie gynoïde présente un développement quasiment normal des caractères sexuels secondaires et décrit une activité sexuelle satisfaisante. La biologie met en évidence un dysfonctionnement gonadique dans la composante androgénique et une valeur basale de FSH élevée.

Le caryotype sur lymphocytes du sang périphérique révèle une mosaïque en montrant 59 cellules 47 XXY et 3 cellules 46 XX.

Les dermatoglyphes sont compatibles avec ce que l'on constate habituellement dans la maladie de Klinefelter.

L'énumération des autres types de mosaïques décrits chez le klinefelterien serait fastidieuse, aussi prierons-nous le lecteur intéressé de se rapporter à la liste non exhaustive des références suivantes :

The sex chromatin (192)

BERGMAN S. (19)

EKWALL B. (63)

GUYOT J. (96)

TUMBA A. (211)

VALENCIA J.I. (214)

Qu'il s'agisse d'hermaphrodisme ou de maladie de Klinefelter, les proportions des différents clones cellulaires sont extrêmement variables et FORD C.E. (80) démontre qu'il existe 8 % de chances d'ignorer, par les méthodes d'investigations cytogénétiques habituelles, un clone cellulaire minoritaire représentant une cellule sur 200 si l'on applique ces méthodes à 500 cellules.

Par ailleurs, il convient d'insister sur les nombreuses difficultés matérielles ou techniques qui surgissent lorsqu'il s'agit de faire pousser certaines cultures tissulaires, en particulier en ce qui concerne le tissu testiculaire. En effet, seuls les fibroblastes du tissu gonadique peuvent être utilisés pour les investigations caryotypiques, ce qui donne à la biopsie cutanée, la même valeur qu'une biopsie testiculaire dans ce domaine.

De ces différents éléments est née l'hypothèse logique que l'homme XX était en réalité un klinefelterien présentant une mosaïque 46 XX / 47 XXY à clone minoritaire XXY.

De nombreux arguments viennent à l'appui de cette "théorie de la mosaïque passée inaperçue".

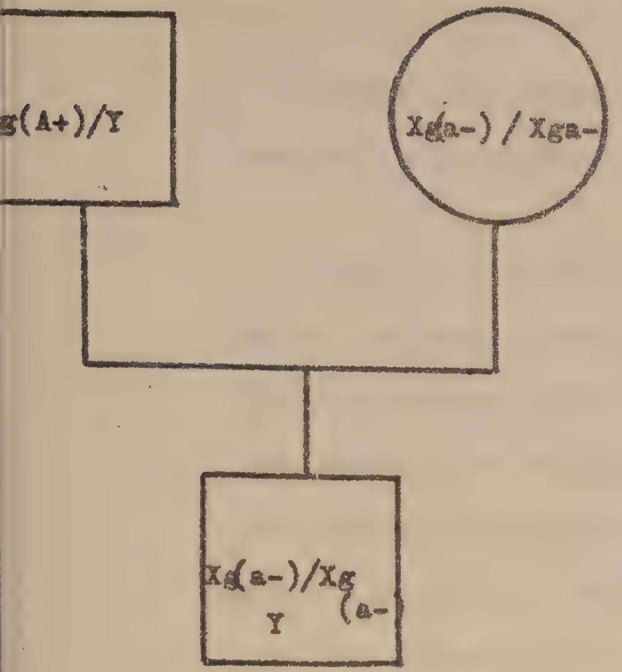
Ainsi, De La CHAPELLE explique la transmission inhabituelle du groupe sanguin Xga chez ses deux premiers malades (38 - 41) par la mise en jeu d'un mécanisme de non disjonction des X maternels à la première ou à la deuxième division meïotique. Ce raisonnement est également applicable aux cas de LAURANCE (117) et de POLANI (43). En ce qui concerne le malade de YUNIS (222) où les X sont avec certitude d'origine mixte, la présence d'un clone minoritaire XXY par non disjonction paternelle cette fois (68) explique ce cas de manière satisfaisante (Figure V).

Rappelons que WACHTEL (215 - 216 - 217) dans ses études de l'antigène H-Y a démontré que celui-ci s'exprimait chez les sujets XX et qu'il était étroitement lié à la présence d'un chromosome Y dans le génôme de l'individu.

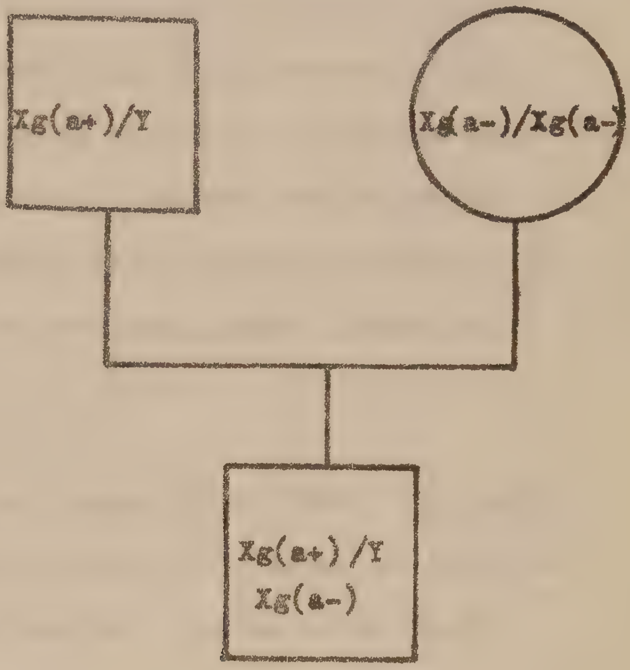
Si l'on admet l'intervention d'un processus de non-disjonction dans la genèse de l'homme XX et la dépendance exclusivement liée à l'Y de l'expression de l'antigène H-Y, il apparait alors avec évidence que l'homme XX présente un clone minoritaire comportant un chromosome Y passé inaperçu.

On peut aussi penser qu'il a perdu ce chromosome Y après qu'il ait rempli son rôle masculinisant ou que les cellules XXY ont été progressivement éliminées. JACOBS en 1963 a démontré la réalité de la théorie de la perte du chromosome Y en fonction du vieillissement (105) et PORTER, en 1969 (175) a mis en évidence le processus d'élimination progressive des clones cellulaires minoritaires des sujets présentant une mosaïque.

: non-disjonction maternelle à la première ou à la deuxième division meïotique



b : non-disjonction paternelle à la première division meïotique



: non-disjonction maternelle à la deuxième division meïotique

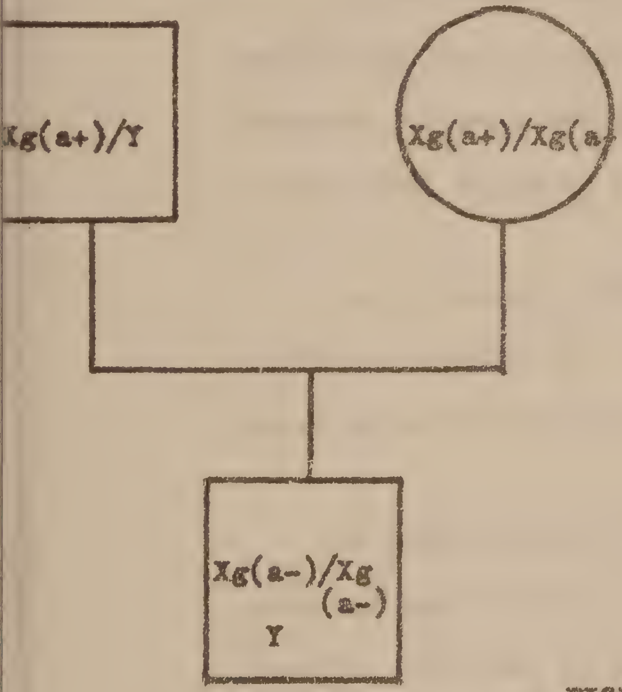


FIGURE V : Explication de la transmission inhabituelle du groupe sanguin Xga dans la théorie de la mosaïque passée inaperçue :

"a" : dans les cas de DE LA CHAPELLE & LAURANCE

"b" : dans le cas de YUNIS

"c" : dans le cas de POLANI

Enfin, des faits anatomo-cliniques viennent démontrer la réalité de l'hypothèse de la mosaïque passée inaperçue.

OIKAWA et BLIZZARD en 1961 publient le cas d'un sujet mâle à caryotype invariablement 46,XX sur 36 cellules étudiées (162). SOLOMON, HAMM et GREEN (197), reprenant l'étude de ce cas, mettent en évidence l'existence d'un chromosome Y anormal dans certaines cellules, dans la mesure où il est plus grand que l'Y habituel, trop petit pour être un isochromosome pour les bras longs de l'Y et trop grand pour être un isochromosome pour ses bras courts. Ce chromosome Y anormal est cependant fonctionnel puisqu'il est retrouvé chez le père du patient. Il s'agit donc bien là du cas d'une mosaïque passée inaperçue à un premier examen.

Il en va de même du cas de l'homme XX de HEALY (99) publié en 1964 à propos duquel HECHT en 1966 (100) trouve sur 210 lymphocytes du sang périphérique étudiés : 186 cellules 46,XX, 12 cellules 45 XO et 2 cellules XXY.

Par la suite, COURT-BROWN (50), LINDSTEN (122), PALUTKE (165), BARTSCH-SANDHOFF (11 - 12) et MALKA (132) publient des cas de mosaïque 46 XX / 47 XXY, à clone cellulaire 47 XXY passé inaperçu.

La publication de PALUTKE (165) doit faire l'objet d'une remarque particulière. En effet, s'il s'agit sans contestation possible d'un cas de mosaïque puisqu'une cellule XXY a été mise en évidence sur un total de 148, en revanche l'observation de corpuscules fluorescents dans les cellules de Sertoli, constatés

également par IINUMA (104) à propos du cas d'un hermaphrodisme XX, ne peut être avec certitude interprétée comme le témoin de la présence d'un chromosome Y dans ces cellules. Il semble en effet, d'après De La CHAPELLE (44) que les propriétés de fluorescence des chromosomes des cellules de Sertoli, ne permettent pas d'identifier le chromosome Y, dans la mesure où celui-ci n'est plus le seul à présenter une brillance remarquable en interphase, certains centromères d'autres chromosomes présentant cette brillance et constituant donc des artéfacts dans la mise en évidence d' "Y-bodies" dans ces cellules.

Enfin, le cas de RIOS (179) mérite une mention particulière. Cette publication fait état d'un sujet mâle, présentant un hypospade, chez lequel, à l'âge de 3 ans, le caryotype révélait un clone 46 XY dans les cellules médullaires. De nouvelles investigations cytogénétiques, pratiquées à l'âge de 15 ans, révélaient un caryotype invariablement 46,XX sur 136 cellules étudiées et les recherches en fluorescence pratiquées sur 1 500 cellules ne montraient pas d'élément pouvant évoquer un chromosome Y. Cette observation capitale, démontre de manière formelle la réalité de la théorie de la perte du chromosome Y (105) ou du clone comportant l'Y dans la théorie de la sélection cellulaire au cours du vieillissement (175).

Pour terminer cette revue des faits anatomo-cliniques plaidant en faveur de la théorie de la mosaïque passée inaperçue, signalons encore que des constatations similaires ont été décrites dans plusieurs cas d'intersexualité parmi lesquels on peut citer

ceux de BROGGER (30), LEJEUNE (120), PENROSE (43) et IINUMA (104).

* * *

Contre cette théorie, il convient cependant de retenir plusieurs arguments.

Ainsi, son acceptation implique l'intervention d'un processus de non-disjonction qui, s'il ne subit pas l'influence de l'âge paternel (68) est au contraire en étroite relation avec celui de la mère (68). Or, il est admis que la non-disjonction est beaucoup plus souvent un fait maternel que paternel ; on comprend mal alors pourquoi la courbe de distribution des naissances en fonction de l'âge maternel demeure parfaitement superposable à celle de la population témoin alors qu'elle devrait l'être à celle de la maladie de Klinefelter ou tout au moins s'en rapprocher (Figure I).

De même, si l'on admet que l'homme XX ne représente qu'une variété du syndrome de Klinefelter, la théorie de la mosaïque explique mal la divergence indubitable qui existe entre leurs courbes respectives de distribution des tailles (Figure II).

Par ailleurs, il est des cas où l'étude cytogénétique a porté sur plus de 1 000 cellules provenant de tissus différents (11 - 33 - 38 - 41 - 54 - 117 - 122 - 179 - 222). Les chances d'ignorer une mosaïque localisée deviennent alors très faibles bien qu'il ne soit pas ici possible de conclure de manière formelle.

Mais surtout, il est un fait indiscutablement incompatible avec cette théorie : elle ne peut expliquer les cas familiaux décrits dans la littérature que nous exposons plus loin.

* * *

En résumé, la théorie de la mosaïque passée inaperçue est incontestablement démontrée et de ce fait peut certainement expliquer certains cas d'hommes XX ; cependant, ce mécanisme ne saurait à lui seul rendre compte de la majorité des observations publiées dans la littérature.

* * *

Théorie de la translocation des gênes masculinisants du chromosome Y sur le chromosome X :

Elle a d'abord été proposée par GRIBOFF et LAWRENCE (93), puis par FERGUSON-SMITH (67 - 70).

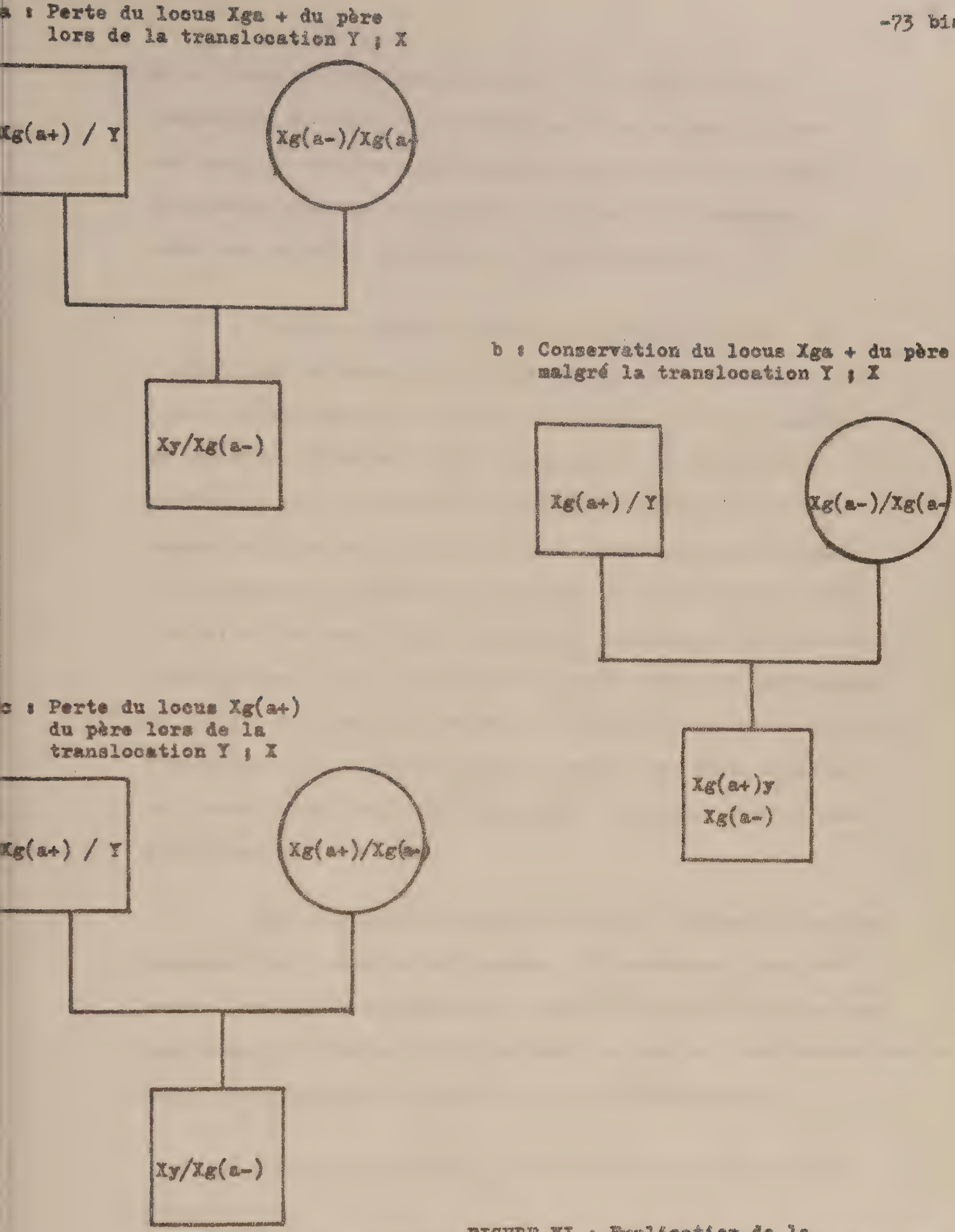
La translocation réciproque entre l'X et l'Y avec transfert des gênes masculinisants du chromosome Y au chromosome X est une théorie séduisante. Ainsi, la fécondation de l'ovule X par un spermatozoïde portant un X sur lequel les gênes masculinisants de l'Y seraient transloqués (Xy) donnerait naissance à un zygote XXy, ce qui expliquerait sa différenciation masculine, bien que le chromosome Y ne soit pas en totalité présent dans le caryotype, mais représenté seulement par le segment contenant les gênes masculinisants.

Plusieurs faits démontrés sont des arguments de valeur en faveur d'une telle hypothèse :

. Il est démontré que, durant la meïose, les bras courts des chromosomes X et Y sont appariés bout à bout au niveau d'un court segment homologue ; une translocation serait donc effectivement possible à ce stade (45 - 70 - 78 - 170). De plus, les gènes masculinisants du chromosome Y sont localisés sur les bras courts de celui-ci, près du centromère (33 - 56 - 71 - 72 - 89 - 107 - 113 - 147 - 150). Or, il est démontré que cette partie du chromosome Y ne possède pas de propriété tinctoriale spécifique (fluorescence ou bandes C), ce qui explique que cette translocation ne soit pas détectée par la technique qui utilise cette spécificité.(108).

. Le locus Xg dont on suppose qu'il est porté par l'extrémité des bras courts du chromosome X pourrait, à l'occasion de la translocation, passer sur le chromosome Y (49 - 70 - 73). Ainsi s'expliquerait l'héritage inhabituel du groupe sanguin Xga constaté chez certains hommes XX (Figure VI). Dans les cas de De La CHAPELLE (38 - 41), celui de POLANI (43) et un de ceux de LAURANCE (117), on peut penser que le fils Xga - a hérité un X de sa mère Xga- et un X paternel Xy ayant perdu son locus Xga+ au cours de la translocation. Cette perte du locus Xg n'étant pas obligatoire, on peut également expliquer le cas de YUNIS (222) de manière facile.

. L'expression de l'antigène H-Y constatée chez les hommes XX et les hermaphrodites XX investigués par WACHTEL (217) s'accomode également très bien de cette théorie dans la mesure



<u>FIGURE VI</u> : Explication de la transmission inhabituelle du groupe sanguin Xga dans la théorie de la translocation Y ; X :

a : dans les cas de De La CHAPELLE et LAURANCE

b : dans le cas de YUNIS

c : dans le cas de POLANI

où la translocation transporte sur l'X le gêne lié à l'Y responsable de cette manifestation. L'âge maternel n'étant pas impliqué dans ce mécanisme, la normalité de la courbe de distribution des naissances de l'homme XX s'accomode très bien de cette théorie de la translocation Y ; X.

. Un autre argument présenté par FERGUSON-SMITH s'appuie sur la théorie de l'inactivation de l'X de M.F. LYON (128), selon laquelle, dans chaque cellule, un X est inactivé au hasard au début de la vie embryonnaire. FERGUSON-SMITH explique que la lyonisation conduit à la production de deux clones cellulaires (73) ; le premier comprenant des cellules où l'X normal est inactivé, le second où c'est l'Xy qui fait l'objet de la lyonisation. Ainsi, les cellules où l'Xy serait génétiquement actif induiraient la différenciation testiculaire et, en fonction des proportions de ces deux lignées cellulaires, l'individu évoluerait soit dans le sens d'une femme normale, soit dans celui d'un état intersexué, soit enfin dans le sens d'un homme XX.

. Pour expliquer la petite taille de l'homme XX, on peut supposer que, les gênes morphogènes du chromosome Y ont été perdus lors de la translocation puisqu'ils sont portés par les bras longs de celui-ci (96), de même que ceux qui sont portés par la partie du chromosome X perdu lors de la translocation.

Contre cette théorie, il est possible de retenir deux faits :

. Si le processus de translocation qui se déroule lors de l'appariement bout à bout des chromosomes X et Y par leurs

bras courts implique les gênes masculinisants dont la situation est juxtacentromérique, le fragment transloqué devrait être relativement important, puisqu'il représenterait la presque totalité des bras courts du chromosome Y. Il devrait donc entraîner un remaniement détectable à l'extrêmité des bras courts du chromosome X. MADAN (130 - 131) dans de récentes publications, pensait avoir mis en évidence une différence significative entre les tailles des 2 X d'un homme 46,XX ; cependant, De La CHAPELLE (44) conteste cet écart de longueur des bras courts des 2 X qui peut en effet être retrouvé avec une fréquence élevée sur les deux X des femmes d'une population témoin.

Cependant, il est de fait que si la translocation porte exclusivement sur la partie de l'Y qui porte les déterminants mâles, celle-ci peut fort bien rester au-delà du pouvoir de définition des techniques actuelles, de même que s'il ne s'agit que d'un transfert des gênes masculinisants du chromosome Y sur le chromosome X sans échange.

Par ailleurs et c'est là l'argument essentiel qui s'oppose à la théorie de la translocation réciproque entre les chromosomes X et Y, cette hypothèse ne saurait là encore en aucun cas expliquer l'incidence familiale décrite dans certaines publications d'hommes XX (17 - 44 - 112) ou d'hermaphrodites vrais (3 - 17 - 112 - 138 - 144 - 182).

* * *

En résumé, l'hypothèse de la translocation réciproque entre les chromosomes X et Y est une théorie intéressante, apportant une explication séduisante à la genèse de l'homme XX, mais au passif de laquelle on peut retenir comme pour l'hypothèse de la mosaïque passée inaperçue, d'une part que les arguments sur lesquels elle repose ne trouvent pas leur explication spécifique dans cette théorie puisqu'il existe d'autres possibilités d'interprétation, d'autre part qu'elle ne peut rendre cómpte de l'existence de cas familiaux. Enfin, au contraire de la théorie de la mosaïque passée inaperçue, la réalité de la translocation réciproque Y ; X n'a jamais pu être étayée par des faits anatomo-cliniques. Il s'agit donc d'une simple hypothèse pathogénique pouvant cependant rendre compte de certains cas d'hommes XX.

* * *

<u>Théorie de la translocation des facteurs masculinisants du chromosome Y sur un autosome :</u>

Plusieurs publications font état de la découverte en fluorescence et en auto-radiographie d'une translocation d'une partie plus ou moins importante du chromosome Y sur un autosome (18 - 34 - 87 - 94 - 113 - 114 - 151 - 167 - 221).

De ce fait, il est tentant de supposer que l'homme XX porte en réalité dans son génôme les déterminants mâles du chromosome Y, transloqués ou transférés sur un autosome.

En faveur de cette hypothèse, on peut avancer que, comme dans la théorie de la translocation Y ; X, elle

satisfait aux exigences des courbes d'âge maternel et de la distribution des tailles exposées précédemment. Par ailleurs, cette translocation, si elle est minime, ou le transfert des gènes masculinisants du chromosome Y sur un autosome sans échange, peut fort bien passer inaperçue.

Qui plus est, certaines anomalies associées comme le rétrognathisme, le prognathisme, la brachymésophalangie, la clinodactylie du Ve doigt, la microcéphalie, l'anencéphalie et l'implantation basse des oreilles qui paraissent survenir de manière sporadique prendraient ici une toute autre signification. En effet, ces anomalies dont on sait qu'elles relèvent d'aberrations autosomiques pourraient être considérées comme la conséquence directe de la perte de matériel autosomique, à l'occasion de la translocation réciproque avec le chromosome Y.

De même, bien que difficile à démontrer, la transmission inhabituelle du groupe sanguin Xga peut trouver une explication théorique. Ainsi, il faudrait admettre qu'un ovule Xga - maternel soit fécondé par un spermatozoïde Xga + paternel incluant en outre dans son genôme la translocation Y ; autosome pour expliquer le cas de YUNIS (222). La démarche expliquant les autres cas de transmission du groupe Xga lorsqu'elle est informative est par contre beaucoup plus incertaine du fait de sa très faible probabilité ; elle consiste à admettre trois accidents concomittants : d'une part, l'ovule est porteur d'une non-disjonction maternelle, d'autre part il a été fécondé par un spermatozoïde dépourvu d'Y (78 - 106) mais de plus porteur de la translocation Y ; autosome.

En outre, WACHTEL (217) a démontré que certains hommes XX et hermaphrodites vrais exprimaient l'antigène H-Y au même titre que l'homme normal XY ; la théorie de la translocation Y ; autosome, comme la précédente, s'accomode fort bien de cette constatation.

Enfin, cette hypothèse est compatible avec l'incidence familiale constatée dans certains cas de la littérature tant chez l'homme XX que chez l'hermaphrodite vrai (Figure VII).

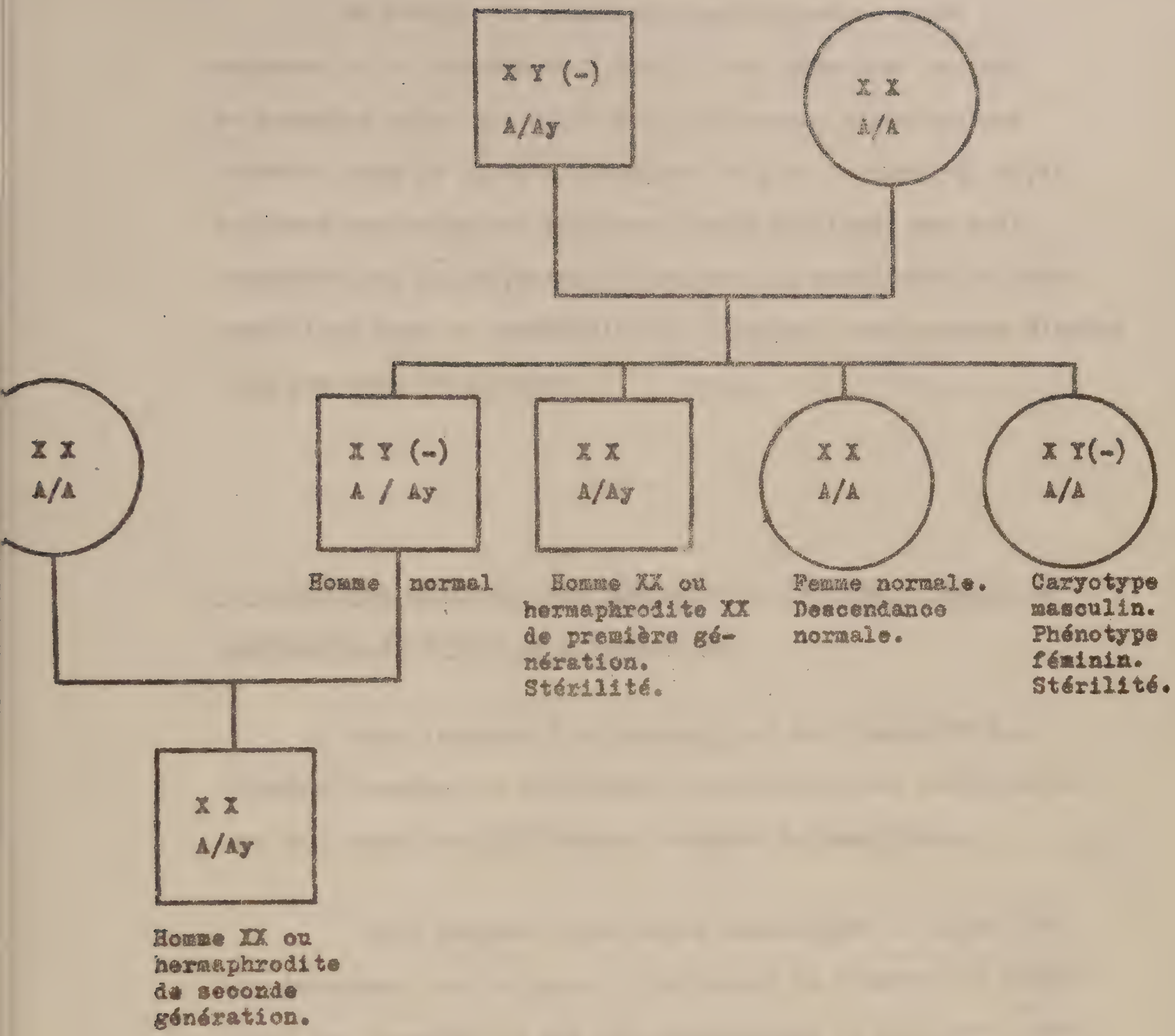
* * *

Si l'hypothèse d'une translocation Y ; autosome est la seule qui puisse satisfaire aux différentes exigences qu'impose l'étude de l'homme XX, il existe cependant différentes objections qui viennent s'inscrire à son passif.

Ainsi, l'explication de la transmission paradoxale du groupe sanguin Xga dans les cas de De La CHAPELLE (38 - 41), LAURANCE (117) et POLANI (44) bien que satisfaisante d'un point de vue purement théorique, se heurte comme nous l'avons discuté plus haut, aux faibles chances statistiques que le calcul de probabilités laisse aux trois conditions qu'elle requiert de se trouver réunies de manière simultanée.

Par ailleurs, on s'attendrait à trouver avec plus de constance une association morbide avec une ou des anomalies de caractère autosomique.

* * *



<u>FIGURE VII</u>: Généalogie simplifiée d'un sujet ayant fait l'objet d'une translocation Y ; autosome.

Y (-) désigne le chromosome Y ayant perdu ses gênes masculinisants par translocation ou transfert

A désigne le matériel autosomique

Ay désigne l'autosome sur lequel les gênes masculinisants du chromosome Y ont été transloqués.

En résumé, la translocation réciproque entre un autosome et le chromosome Y est le seul mécanisme capable de répondre point par point aux différentes constatations relevées chez le sujet à phénotype mâle et à caryotype 46,XX. Quelques cas cependant ne peuvent être expliqués par cette hypothèse car ils supposent l'interaction simultanée de trois conditions dont la probabilité de survenue, pour chacune d'entre elle est déjà très faible.

* * *

UN MECANISME GENIQUE, INDEPENDANT DU CHROMOSOME Y INDUIT LA DIFFERENCIATION MALE DE L'EMBRYON XX.

Parallèlement à la description de l'homme XX dans l'espèce humaine, de nombreuses publications ont fait état de cas analogues dans différentes espèces de mammifères.

Ainsi peut-on citer entre autres HARD et EISEN (98) qui décrivent chez le porc l'équivalent de l'homme XX, SOMBEV (198) qui rapporte un cas d'hermaphrodisme XX dans cette même espèce, SOLLER (196) qui étudie de semblables phénomènes chez la chèvre, Mac FEELY (66), FREDGA (83) qui chez différents mammifères posent le problème de la différenciation mâle en l'absence apparente de chromosome Y.

C'est STURTEVANT (204) qui, en 1945, à propos de la Drosophila Melanogaster se caractérisant par une stérilité, un phénotype mâle et un caryotype femelle, démontre l'existence

d'un gène autosomique récessif capable, à l'état homozygote, d'induire la différenciation mâle d'une drosophile à caryotype femelle. Ce gène est appelé gène "tra" (transformer).

LODJA (124) en 1968 décrit, toujours chez l'animal, le cas d'une truie qui, accouplée à quatre mâles différents, donne naissance à des animaux intersexués avec une fréquence de 40 à 60 %, reproduisant soit l'aspect du testicule féminisant humain, soit celui du pseudo-hermaphrodisme XX, soit celui de l'hermaphrodisme vrai. Il apparait donc avec évidence qu'il s'est produit, chez cette truie, une mutation génique qui induit une perturbation du développement sexuel normal chez sa descendance. En effet, ici, une translocation Y ; X ou Y ; autosome ne peut être envisagée puisqu'elle implique un seul père.

Par la suite, SOLLER (196), puis HAMERTON (97) mettent en évidence chez la chèvre, un gène autosomique lié au gène dominant qui commande l'absence de cornes, capable à l'état hétérozygote d'induire un état intersexué et à l'état homozygote, de transformer un animal de sexe génétique femelle en un mâle stérile.

CATTANACH, en 1971 (37) démontre l'existence d'un gène autosomique dominant chez les souris XX et XO, capable d'induire leur masculinisation. Il donne à ce gène le nom de gène Sxr (Sex reversed). Les souris Sxr/XX et Sxr/XO représentent donc dans cette espèce les équivalents des hommes XX et XO.

Au vu des conclusions de l'expérimentation animale, il est tentant d'envisager l'intervention d'un mécanisme génique analogue à l'origine des états intersexués et des hommes XX.

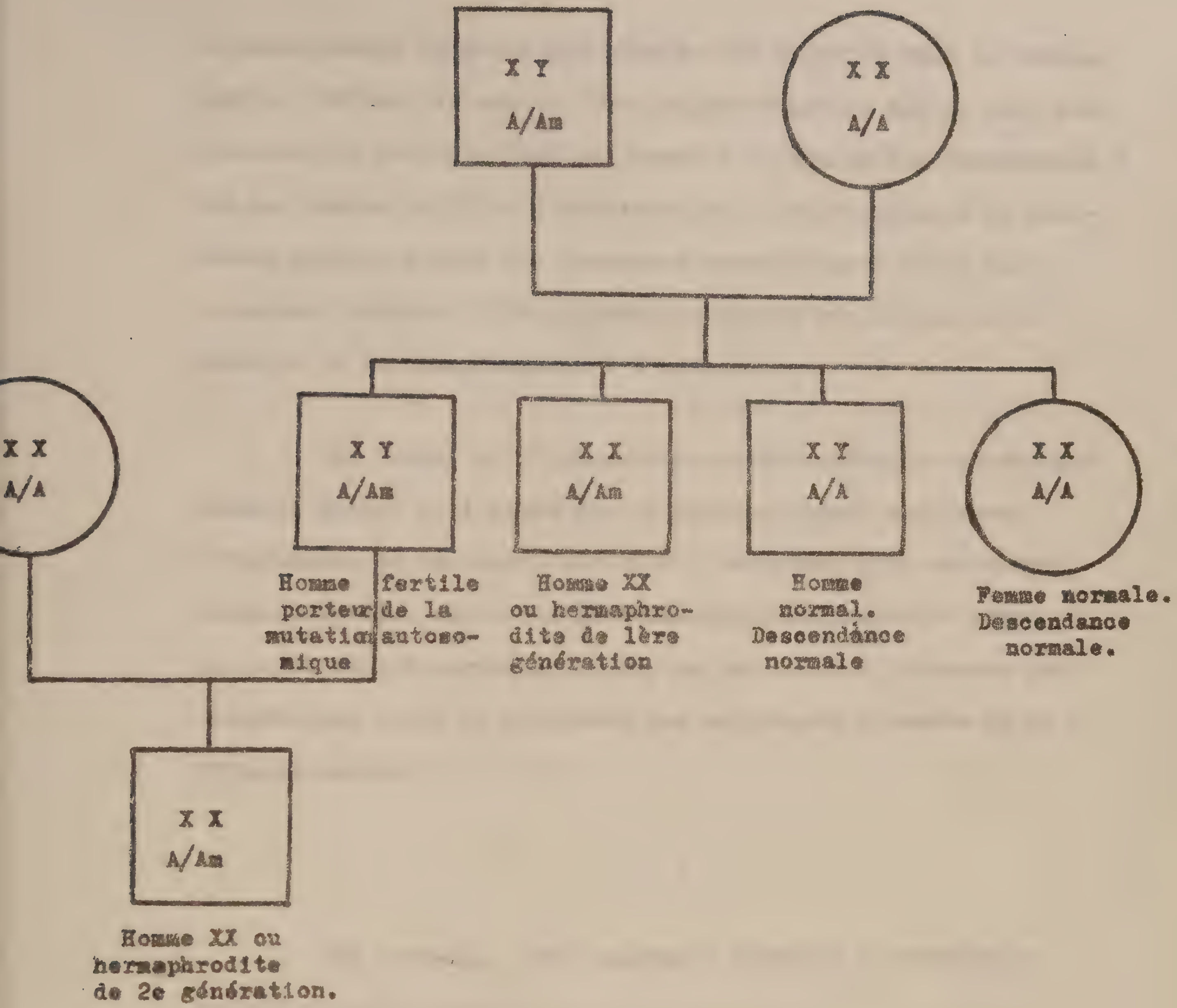
L'existence de cas familiaux vient appuyer cette hypothèse. (Figure VIII).

Dans le cadre des états intersexués, MILNER décrit, dès 1958 (138) le cas de deux frères hermaphrodites vrais, en 1963, ROSENBERG (182) rapporte les observations de trois frères également hermaphrodites vrais, MORI (144) fait de même la découverte de deux autres cas dans une fratrie et en 1975 ARMANDARES (3) fait état de trois frères présentant un hermaphrodisme 46,XX. Par ailleurs, CHRISTAKOS signale en 1969 l'existence de trois soeurs souffrant d'une dysgénésie gonadique (47).

En ce qui concerne le sujet mâle à caryotype 46,XX, ce n'est qu'en 1970 que BERGER R., ABONYI, VIALATTE et LEJEUNE (17) rapportent une observation de cas familiaux : hermaphrodisme vrai et garçon XX dans une même fratrie.

Par la suite, KASDAN (112) en 1973 signale l'existence, dans une même famille, de deux frères et de leur oncle qui tous trois présentent un caryotype XX. L'un des frères est un hermaphrodite vrai, le second et l'oncle sont des hommes XX.

Enfin, Albert De La CHAPELLE, dans une publication récente (44) rapporte l'existence de cousins au second degré, présentant tous deux un phénotype mâle non ambigu associé à un caryotype 46,XX



<u>FIGURE VIII</u> : Généalogie simplifiée d'un sujet ayant fait l'objet d'une mutation autosomique.

A désigne le matériel autosomique

Am désigne l'autosome porteur de la mutation génique.

invariablement constaté sur plus de 700 cellules dans le premier cas et 300 dans le second. Les groupes sanguins Xga ne sont pas informatifs dans ces deux cas quant à l'origine des chromosomes X de ces hommes 46,XX et l'hypothèse de l'intervention d'un mécanisme génique parait ici hautement probable sans qu'il soit cependant possible d'en apporter la preuve aux dépens de la théorie de la translocation Y ; autosome.

En faveur de l'intervention d'une mutation autosomique dans la genèse de l'homme XX, on peut souligner que, comme l'hypothèse de la translocation Y ; autosome, elle est compatible avec tous les faits anatomo-cliniques constatés chez le sujet mâle à caryotype 46,XX, en particulier l'absence de corrélation entre la fréquence des naissances d'hommes XX et l'âge maternel.

. . .

En revanche, deux arguments viennent s'inscrire au passif de cette théorie :

. la transmission inhabituelle du groupe sanguin Xga dans certains cas doit faire appel au même mécanisme hautement improbable que celui que nous avons envisagé lors de l'étude de l'hypothèse de la translocation autosomique de l'Y.

. Surtout, WACHTEL (217) a démontré, chez les hommes XX et hermaphrodites vrais sur lesquels portait son étude, l'expression de l'antigène H-Y ; cette constatation, de la plus grande importance, sous-entend donc la présence occulte d'un chromosome Y dans le génôme de ces individus. C'est ainsi que, chez

la souris, où existe le même système d'antigène H-Y que chez l'homme, BENNETT (15) pense que le gène mutant Sxr, qui transforme les souris XX et XO en mâles est en réalité une partie du chromosome Y, transloquée sur un autosome.

Cependant, pour expliquer la présence d'antigène H-Y chez les sujets dépourvus de chromosome Y, BJERSING (25) avance l'hypothèse que, le gène de structure déterminant de l'antigène H-Y est localisé sur le chromosome X et non sur l'Y ; le chromosome Y contiendrait, par contre un gène régulateur inducteur du ou des gènes H-Y portés par l'X et un gène mutant autosomique pourrait jouer ce rôle inducteur en l'absence du chromosome Y. On comprend mal alors pourquoi les hommes XYY expriment l'antigène H-Y, sinon en quantité double, tout au moins à un taux supérieur à celui trouvé chez l'homme XY (216).

. . .

En résumé, la théorie génique bénéficie du fait qu'elle trouve sa preuve dans l'expérimentation animale d'une part et que, d'autre part elle s'accomode de la plupart des constatations impliquées dans les différentes observations d'hommes XX et d'hermaphrodismes qu'elles soient ou non familiales. En revanche, elle se heurte aux difficiles problèmes que posent les modes de transmission du groupe sanguin Xga et de l'antigène H-Y.

* * *

Au terme de cette étude étiopathogénique, nous pouvons donc conclure que :

- la théorie de la mosaïque passée inaperçue constitue probablement l'explication de certains cas d'hommes XX.

- la théorie de la translocation Y ; X n'est qu'une simple hypothèse.

- Ni l'une ni l'autre de ces théories ne peuvent rendre compte des cas familiaux constatés dans la littérature.

- En conséquence, l'hypothèse de la translocation Y ; autosome et/ou l'hypothèse génique restent les plus plausibles sans qu'il soit possible de trancher en faveur de l'une ou de l'autre.

CONCLUSIONS

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'observation d'un nouveau cas de sujet à phénotype mâle et caryotype 46XX nous a permis d'entreprendre une revue de la littérature concernant ce problème.

Dans un premier temps, notre étude s'est fixée pour but de savoir s'il était possible de considérer l'homme XX comme une entité clinique particulière. Ainsi, nous avons été amené à constater que, s'il existe, dans certains cas des similitudes frappantes entre homme XX et klinefelterien, de nombreux éléments viennent en revanche les isoler de ce cadre, sans qu'il soit pour autant possible de conclure à une homogénéité absolue des caractéristiques tant cliniques que paracliniques de tous les cas. Il demeure donc difficile d'individualiser un syndrôme unique de l'homme XX.

Puis, nous avons tenté une approche physiopathologique du problème que pose la différenciation mâle de l'individu en l'absence apparente de chromosome Y.

Ainsi, avons-nous envisagé la théorie de la mosaïque passée inaperçue qui, à notre sens constitue probablement l'explication de certains cas d'homme XX mais ne peut en revanche, rendre compte de la majorité des constatations relevées, en particulier, des cas familiaux.

De la théorie de la translocation entre les chromosomes X et Y, nous avons été amenés à conclure qu'elle ne constituait qu'une simple hypothèse, là encore incapable d'expliquer les cas familiaux décrits tant chez l'homme XX que dans les états intersexués.

.../...

Seules les théories gèniques et de la translocation entre un autosome et le chromosome Y peuvent expliquer l'incidence familiale constatée dans certains cas, sans qu'il soit possible, dans l'état actuel de nos connaissances de trancher de manière formelle en faveur de l'une ou de l'autre de ces hypothèses.

Le Président de la Thèse :

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 4 Juin 1977

Le Doyen,

UNIVERSITÉ DE DIJON
Faculté de Médecine

BIBLIOGRAPHIE

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANDERSON L., BERGMAN S., REITALU J., ANSEMN S.
A case of XX male : Cytogenetic findings by autoradiography and fluoresance microscopy.
Hereditas, 1972, 70, p. 311-314.

2 - ARIAS-BERNAL L., JONES H.W.
An anencephalic male with XX sex chromosome complement.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, 99, p. 877-878.

3 - ARMANDARES S., SALAMANCA F., CANTU J.M., Del CASTILLO V., NAVA S., DOMINGUEZ de la PIEDRA E., GALLEGOS A., CORTES GALLEGOS V., CERVANTES C., PARRA A.
Familial true hermaphrodism in 3 siblings.
Humangenetik, 1975, 29, p. 99-109.

4 - De ASSIS L.M., REICHHARDT EPPS D., BOTTURA C., FERRARI I.
Chromosomal constitution and nuclear sex of a truc hermaphrodite.
Lancet, 1960, 2, p. 129-130.

5 - ATKINS L., ENGEL E.
Absence of Y chromosome (XO sex chromosome constitution) in a human intersex with extra-abdominal testis.
Lancet, 1962, 2, p. 20-23.

6 - AUBERT L., ARROYO H., MERCIER M.
La maladie de Klinefelter.
Mediterranée Med., Déc. 1973, p. 13-106.

7 - BAIN A.D., SCOTT J.S.
Mixed gonadal dysgenesis with XX/XY mosaicism.
Lancet, 1965, 1, p. 1035-1039.

8 - BALTIMORE CONFERENCE - 1975.
Human gene mapping.
Ed. D. BERGSMA, Birth Defects : Orig. Art. Series, 1976, 12 (7).

9 - BARANOVSKAYA L.T., ZAKHAROV A.F., DUTRILLAUX B., CARPENTIER S., PRIEUR M., LEJEUNE J.
Differenciation du chromosome X par les méthodes de dispiratisation au 5-Bromodioxyuridine (BrdU) et de dénaturation thermique ménagée.
Ann. Genet, 1972, 15, p. 271.

10 - BARR M.L., BERTRAM E.G.
A morphological distinction between neurones of the male and female and the behaviour of nucleolat satellite during accelerated nucleoprotein synthesis.
Nature (Lond.), 1949, 163, p. 676.

11 - BARTSCH-SANDHOFF M., SCHADE H., WIEGELMANN W., SOLBACH H.G., SCHOLZ W.
Ein beitrag zur genese von XX Männern.
Humangenetik, 1974, 21, p. 245-253.

12 - BARTSCH-SANDHOFF M.
Erweiterte Mosaikhypothese als Erklärung für XX Männer.
Humangenetik, 1974, 23, p. 161-162.

13 - BAUDET J.H., LAUBIE B., FONTY B., BOULESTEIX J., DAFFOS F., BOURRINAT A., TABASTE J.L.
Le syndrome de Klinefelter en période post-pubertaire.
Rev. Med. Limoges, 1976, 7-1, p. 15-20.

14 - BENNET D., BOYSE E.A., LYON M.F., MATHIESON B.J., SCHEID M., YANAGISAWA K.
Expression of H-Y (male) antigen in phenotypically female tfm/y mice.
Nature (Lond.), 1975, 257, p. 236-238.

15 - BENNET D., MATHIESON B.J., SCHEID M., YANAGISAWA K., BOYSE E.A., WACHTEL S.S., CATTANACH B.M.
Serological evidence for H-Y antigen in sxr, XX sex reversed phenotypic males.
Nature (Lond.), 1977, 265, p. 255-257.

16 - BERGER R.
Dermatoglyphes et anomalies chromosomiques constitutionnelles.
Ann. Pediat., 1965, 41, p. 395-397.

17 - BERGER R., ABONYI D., VIALATTE J., LEJEUNE J.
Hermaphrodisme vrai et garçon XX dans une fratrie.
Rev. Europ. Etud. Clin. Biol., 1970, 15, p. 330-333.

18 - Van Den BERGHE H., STEENO O., De MOOR V., De MOOR P.
Hypogonadism associated with chromosomal break in autosome n° 2 and translocation presumably on the Y-chromosome.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, p. 1246-1250.

19 - BERGMAN S., NOWAKOWSKI H., REITALU J.
Cytological and clinical observations in XXY/XX/XY/XO mosaicism.
Hereditas, 1969, 61, p. 276-278.

20 - BERGMAN S., NOWAKOWSKI H., REITALU J.
Klinefelter patient with XX constitution.
Hereditas, 1970, 64, p. 148-150.

21 - BERGSTRAND C.G., LINDSTEN J.
Male phenotype without demonstrable Y chromosome.
Acta Paediat. Scand., 1965, 159, p. 46-47.

22 - BERNES J., CLERE J., NOEL B., DESGEORGES G., CARRIER C.
Aspects neuropsychiatriques du syndrome de Klinefelter.
Lyon Med., 1971, 225 (7), p. 605-608.

23 - BERTHEZENE F., POUSSET G., ROLLET J., DARSY P., RIOU J.P.
Les insuffisances thyréotropes dans le syndrome de Klinefelter.
Ann. Endocr. (Paris), 1974, 35 (5), p. 583-584.

24 - BHATIA P., PAI R.A., VARMA K.P.S.
XO karyotype in a phenotypic male.
Humangenetik, 1973, 19, p. 337-340.

25 - BJERSING L.
H-Y antigens and sexual differenciation.
Lancet, 1977, 1, p. 311.

26 - BLOISE W., BOTTURA C., De ASSIS L.M., FERRARI I.
Gonadal dysgenesis (Turner's syndrome) with male phenotype and XO chromosome constitution.
Lancet, 1960, 2, p. 1059-1060.

27 - BOCZKOWSKY K., JANCZEWSKI Z., PHILIP J., MIKKELSEN N.
A clinical and cytogenetical study of XX male.
Hereditas, 1969, 62, p. 285-292.

28 - BOTTURA C., FERRARI I.
Male pseudo-hermaphroditism with XO chromosomal constitution in bone-marrow cells.
Brit. Med. J., 1962, 2, p. 1100-1101.

29 - BREG W.R., DILLARD M.G., SHORT E.M., ALLERDICE P.W., MILLER D.A., MILLER O.J.
Fluoresance and Y-translocation in XX males.
Lancet, 1971, 1, p. 1241-1242.

30 - BROGGER A., AAGENES O.
Role of the Y chromosome in development of testicular structures.
Lancet, 1964, 2, p. 259.

31 - BURGIO G.R., SEVERI F., BISCATTI G.
Pseudohermaphrodisme masculin et mosaicisme des gonosomes à propos d'un cas de "mixed gonadal dysgenesis".
Vingtième Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française (Nancy), 1965, p. 297-299.

32 - CANIVET J., De GROUCHY J., MANTEL O.
Etude clinique et biologique d'un sujet de phénotype mâle et de formule chromosomique 46 XX.
Ann. Endocr. Paris, 1968, 29, p. 351-361.

33 - CASPERSON T., De La CHAPELLE A., LINDSTEN J., SCHRODER J., ZECH L.
Absence of brightly fluorescent Y material in XX men.
Ann. Genet., 1971, 14, p. 173-176.

34 - CASPERSON T., JONASSON M.J., LINDSTEN J., THERKELSEN A., ZECH L.
Translocations causing non fluorescent Y chromosomes in human XO/XX mosaics.
Hereditas, 1971, 63, p. 317-324.

35 - CASPERSON T., TOMAKKA G., ZECH L.
24 fluorescence patterns of human metaphase chromosomes-distinguishing characters and variability.
Hereditas, 1971, 67, p. 89.

36 - Del CASTILLO E.B., TRABUCCO A., De La BALZE F.A.
Syndrome produced by absence of germinal epithelium without impairment of the sertoli-cells or Leydig-cells.
J. Clin. Endocr. Metab., 1947, 7, p. 493-502.

37 - CATTANACH B.M., POLLARD C.E., HAWKES S.G.
Sex reversed mice : XX and XO males.
Cytogenetics, 1971, 10, p. 318-337.

38 - De La CHAPELLE A., HORTLING H., NIEMI H., WENNSTROM J.
XX sex chromosomes in a human male : first case.
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 412, p. 25-38.

39 - De La CHAPELLE A., HORTZING H., WENNSTROM J., NIEMI J., JOHANSSON C.J.
Two males with females chromosomes.
Acta Endocr., 1965, Suppl. 100, p. 90.

40 - De La CHAPELLE A., WENNSTROM J.
Cytogenetics and autoradiographic investigations in the XX-male syndrome.
Abstr. 3 rd Int. Congr. Hum. Genet., 1966, Chicago.

41 - De La CHAPELLE A., SIMILA S., LANNING M., KONTTURI M., JOHANSSON C.J.
Two further males with female karyotypes.
Humangenetik, 1971, 11, p. 286-294.

42 - De La CHAPELLE A., SCHRODER J., PERNU M.
Isochromosome for the short arm of X ; a human 46 XX pi syndrome.
Ann. Hum. Genet., 1972, 36, p. 79-87.

43 - De La CHAPELLE A.
Analytic review : Nature and origin of males with XX sex chromosomes.
Amer. J. Hum. Genet., 1972, 24, p. 71-105.

44 - De La CHAPELLE A., SCHRODER J., MURROS J., TALLQVIST G.
Two XX males in one family and additional observations bearing on the etiology of XX males.
Clin. Genet., 1977, 11, p. 91-106.

45 - CHEN A.T.L., FALEK A.
Definitive cytological evidence for the association of the short arms of the X and Y chromosomes.
Amer. J. Hum. Genet., 1970, 22, p. 45 a - 46 a.

46 - CHIUMELLO G., MONETA E., NEGRI M.
Un caso di pseudohermafroditismo maschile con probabile corredo cromosomico XX.
Pediatria, 1966, 74, p. 686-693.

47 - CHRISTAKOS A.C., SIMPSON J.L., YOUNGER J.B., CHRISTIAN C.D.
Gonadal dysgenesis as an autosomal recessive condition.
Am. J. Obst. Gynec., 1969, 104 (7), p. 1028-1030.

48 - CLEVELAND W.W., CHANG G.C.H.
Male pseudohermaphroditism with female chromosomal constitution.
Pediatrics, 1965, 36, p. 892-898.

49 - COTE G.B.
On the origin of 46,XX and 47,XXY males, 46,XY females and the position of the Xg locus.
Ann. Hum. Genet., 1973, 37, p. 21-30.

50 - COURT-BROWN W.N., HARDNEN D.C., JACOBS P.A., Mac LEAN N., MANTEE D.J.
Abnormalities of the sex chromosome complement in man.
Med. Res. Council Special Report, Lond. Series, 1964, 305, p. 108.

51 - CROOKE A.C., HAYWARD M.D.
Mosaicism in Klinefelter's syndrome.
Lancet, 1960, 1, p. 1198.

52 - CULLEN M., GREALLY M., GREALLY J.
The XX male syndrome : a case report.
Clin. Genet., 1976, 10, p. 73-76.

53 - Lo CURTO F., PUCCI E., SCAPPATICCI S., SCOTTA S., SEVERI F., BURGIO R., FRACCARO M.
XO and male phenotype.
Am. J. Dis. Child., 1974, 128, p. 90-91.

54 - DEMINATTI M., BENOIT G., SAVARY J.B., JACQUELOOT N.
Une nouvelle observation d'individu mâle à caryotype 46,XX.
Ann. Genet., 1974, 17 (3), p. 201-205.

55 - DESPRES P., NATHANSON M., PLAINFOSSE B., ALLANEAU C., SERINGE Ph.
Hermaphrodisme vrai chez un enfant à caryotype 47,XXY.
Etude des anomalies des organes génitaux externes accompagnant le caryotype du syndrome de Klinefelter.
Ann. Pediat., 1973, 20 (11), p. 781-792.

56 - DEVICTOR-VUILLET M.
Essai de localisation des gênes sur le chromosome Y.
Thèse (Marseille), 1969, n° 127.

57 - DRONOMRAJU K.R.
The fonction of the Y chromosome in man and animals.
Adv. Genet., 1965, 13, p. 227-292.

58 - DUCK S.C., SEKHON G.S., WILBOIS Ph.D.R., PAGLIARA A.S., WELDON V.V.
Pseudohermaphroditism with testis and a 46,XX karyotype.
Pediatrics, 1975, 87 (1), p. 58-62.

59 - DUTRILLAUX B., LEJEUNE J.
Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain.
C.R. Hebd. Séances Acad. Sci., 1971, 272, p. 2638.

60 - DUTRILLAUX B., LEJEUNE J.
New technics in the study of human chromosomes.
Adv. Hum. Genet., 1975, 5, p. 119.

61 - EDWARDS J.H.
In : les chromosomes humains. TURPIN R., LEJEUNE J.
Ed. Gauthier Villars, Paris, 1965, p. 365.

62 - EICHWALD E.J., SILMSER C.R.
Communication Transplant. Bull, 1965, 2, p. 148-149.

63 - EKWALL B., BERGMAN S., REITALU J.
Karyotype XX/XY/XXXY in a Klinefelter patient.
Hereditas, 1971, 69 (1), p. 140-145.

64 - EMERY A.E.H.
Human sex chromosomes.
In genital anomalies.
Ed. N. Rashad and W.R.M. Morton, USA, C.C. Thomas Publisher,
1969, Chapter 39, p. 799-920.

65 - ENGLE E.T.
The testis biopsy in infertility.
J. Urol., 1947, 57, p. 789-798.

66 - Mac FEELY R.A., HARE W.C.D., BRIGGERS J.D.
Chromosome studies in 14 cases of intersex in domestic mammals.
Cytogenetics, 1967, 7, p. 242-253.

67 - FERGUSON-SMITH M.A., JOHNSTON A.W., WEINBERG A.N.
The chromosome complement in true hermaphroditism.
Lancet, 1960, 2, p. 126-128.

68 - FERGUSON-SMITH M.A., MACK W.S., ELLIS P.M., DICKSOM M., SANGER R.,
RACE R.R.
Parental age and the source of the X chromosome in XXY Klinefelter's
syndrome.
Lancet, 4 I 1964, p. 46.

69 - FERGUSON-SMITH M.A.
Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their
bearing on the pathogenesis of malformations.
J. Med. Genet., 1965, 2, p. 142-156.

70 - FERGUSON-SMITH M.A.
X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism
and of Klinefelter's syndrome.
Lancet, 1966, 2, p. 475-476.

71 - FERGUSON-SMITH M.A., BOYD E., FERGUSON-SMITH M.E., PRITCHARD J.G.,
YUSUF A.F.M., GRAY B.
Isochromosome for the long arm of Y chromosome in patient with
Turner's syndrome and sex chromosome mosaicism (45 XO, 46 XX qi).
J. Med. Genet., 1969, 6, p. 422.

72 - FERGUSON-SMITH M.A.
Observation on XY homology in men.
Bull. Europ. Soc. Hum. Genet., 1970, 4, p. 39-45.

73 - FERGUSON-SMITH M.A.
Abnormal gonadal differenciation in XY females and XX males.
Birth Defects, 1971, 7 (6), p. 204-209.

74 - FERRIER P.E., KELLEY V.C.
Influence of the Y chromosome on gonadal differenciation. Assymetrical gonads in an XO/XY mosaic.
J. Med. Genet., 1967, 4, p. 288-294.

75 - FIALKOW P.J.
Is lyonisation total in man ?
Lancet, 1970, 2, p. 315.

76 - FIALKOW P.J.
X-chromosome inactivation and the Xg locus.
Amer. J. Hum. Genet., 1970, 22, p. 460-463.

77 - FORBES A.P.
Fingerprints and Palmprints (dermatoglyphics) and palmarflexion creases in gonadal dysgenesis, pseudohypoparathyroidism and Klinefelter's syndrome.
New Engl. J. Med., 1964, 270 (24), p. 1268-1277.

78 - FORD C.E., POLANI P.E., JONES K.W., De ALMEIDA J.C., BRIGGS J.H.
A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis.
Lancet, 1959, 1, p. 711-713.

79 - FORD C.E., POLANI P.E., BRIGGS J.H., BISHOP P.M.F.
A presumptive human XXY/XX mosaic.
Nature (Lond.), 1959, 183 (4667), p. 1030-1032.

80 - FORD C.E.
Mosaics and chimaeras.
Brit. Med. Bull, 1969, 25, p. 104-109.

81 - FRACCARO M., LINDSTEN J., KLINGER H.P.
Cytogenetical and clinical investigations in four subjects with anomalies of sexual development.
Ann. Hum. Genet., 1966, 29, p. 281-304.

82 - FRACCARO M., TIEPOLO U., ZUFFARDI O., BARIGOZZI C., DOLFINI S.
Fluorescence and Y-translocation in XX males.
Lancet, 1971, 1, p. 858.

83 - FREDGA K.
A new sex-determining mecanism in a mammal. Chromosomes of indian-mongoose.
Hereditas, 1965, 52, p. 411-420.

84 - FROLAND A.
Klinefelter's syndrome : Clinical, endocrinological and cytogenetical studies.
Danish Med. Bull, 1969, 16 suppl., 6, p. 1-108.

85 - FROMANTIN M., GAUTIER D., GINESTE J., GEVAUDAN A., DURIEZ R.
Le syndrome de Klinefelter chez le sujet de 20 ans. A propos de 25 observations.
Lyon Med., 1971, 225 (8), p. 707-714.

86 - FROMANTIN M., GAUTIER D., DIENOT B., BOISSELIER P., THABAUT A.
Le sujet masculin au caryotype XX : variété chromosomique du syndrome de Klinefelter ? (à propos de 2 nouvelles observations).
Lyon Med., 1973, 230 (20), p. 781-784.

87 - FRUND S., KOSKE-SESTPHAL T., FUCH-MECKE S., PASSAGE E.
Quinacrine mustard fluorescence of a second Y-chromosome in a Y,autosomal translocation.
Humangenetik, 1972, 14, p. 133.

88 - GARCIA-CASTRO J.M., DE TORRES S.R., RENDON O., FERNANDEZ F., PEREZ-COMAS A.
A case of Klinefelter's syndrome with an unusual chromosome constitution : 46 XX.
Fourth Int. Congr. Hum. Genet., 1972, Ed. De Grouchy, Ebling, Henderson.

89 - GEORGE K.P., POLANI P.E.
Y heterochromatin in XX males.
Nature (Lond.), 1970, 228, p. 1215-1216.

90 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., MALINSKY M.
Histoire naturelle de la maladie de Klinefelter.
Rev. Fran. Endocr. Clin., 1964, 5(6), p. 465-490.

91 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., MALINSKY M.
Les formes atypiques de la maladie de Klinefelter.
Sem. Hop. Paris, 1965, 41, p. 2823-2832.

92 - GORDON D.L., KRMPOTIC E., THOMAS W., GANDY M.H., PAULSEN C.A.
Pathologic testicular findings in Klinefelter's syndrome.
47 XXY VS 46 XY/47 XXY.
Arch. Int. Med., 1972, 130, p. 726-730.

93 - GRIBOFF S.I., LAWRENCE R., SOLOMON I.
The chromosomal etiology of gonadal defects.
Amer. J. Med., 1961, 30, p. 544-563.

94 - De GROUCHY J., JOSSO N., LAMY M., FREZAL J., NEZELOF C., FEINTUCH G.
Syndrome de Klinefelter chez un nourrisson hypospade. Caryotype à 46 chromosomes.
Ann. Ped., 1963, 39, p. 785/173-789/177.

95 - De GROUCHY J., CANIVET J., CANLORBE P., MANTEL O., BORNICHE P., POITOUT M.
Deux observations d'hommes 46,XX.
Ann. Genet., 1967, 10, p. 193-200.

96 - GUYOT J.
Caryotype 46,XX et phénotype masculin.
Thèse Med. Paris, 1971, 94, 77 pages.

97 - HAMERTON J.L., DICKSON J.M., POLLARD C.F., GRIEVES S.A., SHORT R.V.
Genetic intersexuality in goats.
J. Reprod. Fertil., 1969, Suppl. 7, p. 25-51.

98 - HARD W.L., EISEN J.D.
A phenotypic male swine with a female caryotype.
J. Hered., 1965, 56, p. 255-258.

99 - HEALY E.A.
An unusual case of Klinefelter's syndrome (XX, no Y).
Presented before the Society of Human Genetics Meèting in Boulder, Colorado, August, 28 th, 1964.

100 - HECHT F., ANTONIUS J.I., Mac GUIRE P., HALE C.G.
XXY alls in a predominantly XX male : evidence for all selection.
Pediatrics, 1966, 38, p. 982-985.

101 - HOLT S.B.
Dermatoglyphics and sex chromosomes.
In selected topics on genital anomalies and related subjects, 1969, RASHAD M.N., MORTON W.R.N., Ed. Springfield (III) : THOMAS.

102 - HUNGERFORD D., DONNELLY A.J., NOWELL P.C.
The chromosome constitution of a human phenotypic intersex : reconfirmation of a 46 chromosome XX, apparently non mosaic true hermaphrodite.
Hereditas, 1965, 52, p. 379-386.

103 - HUNTER H.
Finger and palm prints in chromatin-positive males.
J. Med. Genet., 1968, 5, p. 112-117.

104 - IINUMA K., OHZEKI T., OHTAGURO K., HIGASHIHARA E., TANAE A., NAGAKOME Y.
Y-chromatin positive alls in smear-preparation of the gonad from an XX male.
Humangenetik, 1975, 30, p. 193-196.

105 - JACOBS P.A., BRUNETON M., COURT-BROWN W.M., DOLL R., GOLDSTEIN H.
Change of human chromosome-count distribution with age : evidence for a sex difference.
Nature (Lond.), 1963, 197, p. 1080-1082.

106 - JACOBS P.A., ROSS A.
Structural abnormalitics of the Y-chromosome in man.
Nature, 1966, 210, p. 352-354.

107 - JACOBS P.A., ROSS A.
Structural abnormalitics of the sex chromosomes.
Br. Med. Bull., 1969, 25, p. 94-98.

108 - JALAL S.M., PFEIFFER R.A., PATHAK S., HSU T.C.
Subdivision of the human Y chromosome.
Humangenetik, 1974, 24, p. 59.

109 - JOST A.
Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon du lapin.
Arch. Anat. Micr. Morph. Exp., 1947, 36, p. 151-200/242-315.

110 - JOST A.
L'endocrinologie génitale du foetus et ses perturbations.
Mem. Acad. Roy. Belgique, 1967, 6, p. 91-110.

110 b - JUGLARET M.
Les tumeurs des gonades dysgénétiques des femmes XY.
Thèse (Dijon), 1974, 18.

111 - KARDON N.B., CHERNAY P.R., HSU L.Y., MARTIN J.L., HIRSCHHORN K.J.
Pitfalls in prenatal diagnosis resulting from chromosomal mosaicism.
J. Pediat., 1972, 80, p. 297-299.

112 - KASDAN R., NANKIN H.R., TROEN P., WALD N., PAN S., YANAIHRA T.
Paternal transmission of maleness in XX human beings.
New. Engl. J. Med., 1973, 228, p. 539-544.

113 - KRMPOTIC E., SZEGO K., MODESTAS R., MOLABOLA G.B.
Localization of male determining factor on short arm of Y-chromosome.
Clin. Genet., 1972, 3, p. 381-387.

114 - LAMY M., De GROUCHY J., FREZAL J., JOSSO N., FEINTUCH G.
Syndrome de Klinefelter et hypospadias. Présence de deux chromosomes X. Rupture du chromosome Y et translocation de ses fragments.
C.R. Acad. Sci. Paris, 1962, 255, p. 581-583.

115 - LATT S.A.
Microfluorometric detection of desoxyribonucleic acid replication in human metaphase chromosomes.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1973, 70, p. 3395.

116 - LATT S.A.
Microfluorometric analysis of DNA replication in human X chromosomes.
Expl. ell. Res., 1974, 86, p. 412.

117 - LAURANCE B.M., DARBY C.W., VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX M.
Two XX males diagnosed in childhood. Endocrine, renal and laboratory findings.
Arch. Dis. Childhood, 1976, 51, p. 144-148.

118 - LAZARUS C.M., RODNER R.D.
Probable XX man with hidden testes.
J. Pediat., 1975, 87 (3), p. 493-494.

119 - Mac LEAN N., COURT-BROWN W.M., JACOBS P.A., MANTLE D.J., STRONG J.A.
A survey of sex chromatin abnormalities in mental hospitals.
J. Med. Genet., 1968, 5, p. 165.

120 - LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O.
Sur un cas d'hermaphrodisme XX/XY.
Ann. Genet., 1969, 9, p. 171-173.

121 - LEONARD J.M., BREMNER W.J., CAPELL P.T., PAULSEN C.A.
Male hypogonadism : Klinefelter and Reifenstein syndromes.
Birth Defects, 1975, 11, 4, p. 17-22.

122 - LINDSTEN J., BERGSTRAND G., TILLINGER K.G., SCHWARZACHER H.G., TIEPOLO L., MULDAL S., HOKFELT B.
Clinical and cytogenetical study of 3 patients with male phenotype and apparent XX sex chromosome constitution.
Acta Endocr., 1966, 52, p. 91-112.

123 - LISKER R., FLORES F., COBO A., ROJAS F.G.
A case of XX male syndrome.
J. Med. Genet., 1970, 7, p. 394-398.

124 - LODJA L.
Chromosome pattern of testicular hermaphroditism in pigs and the mode of inheritance of this defect.
Sixième Congr. Reprod. insemin. artif. Paris, 1968.

125 - LONDON CONFERENCE of the human caryotype.
Cytogenetics, 1963, 2, p. 264-268.

126 - LUBETZKI J., De GROUCHY J., DUPREY J., LENORMAND M.E.
Caryotype XX chez un sujet à phénotype mâle.
Ann. Med. int., 1972, 123 (6-7), p. 635-639.

127 - LUCIANI J.M., MATTEI A., LIEUTAUD R., VAGUE J.
Homme XX, aplasie germinale.
Ann. Endocr., 1969, 30, p. 113-119.

128 - LYON M.F.
Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus Musculus L).
Nature (Lond.), 1961, 190, p. 372-373.

129 - LYONS N.F.
Karyotype 46,XX in a Black male.
South Afr. Med. J., 1974, 48, p. 1847-1848.

130 - MADAN K., WALKER S.
Possible evidence for Xp plus in an XX male.
Lancet, 1974, 1, p. 1223.

131 - MADAN K.
Chromosome measurements on an XX p + male.
Humangenetik, 1976, 32, p. 141-142.

132 - MALKA J., DIETERLEN M., HADJIAN A.J., JOANNARD A., BOST M., JALBERT P.
Phenotype masculin chez un enfant présentant un clone majoritaire 46,XX.
Pediatrie, 1975, 30 (1), p. 73-76.

133 - MAMELLE J.C., DUTRUGE J., GILLY R.
Syndrome de Klinefelter. A propos de 18 cas.
Pediatrie, 1972, 27 (8), p. 851-870.

134 - De MARCHI M., CARBONARA A.O., CAROZZI F., MASSARA F., BELFORTE L., MOLINATTI G.M., BISBOCCI D., PASSARINO M.P., PALESTRO G.
True hermaphroditism with XX/XY sex chromosome mosaicism.
Report of a case.
Clin. Genet., 1976, 10, p. 265-272.

135 - MATTEI A.
Les anomalies de la maturation testiculaire.
Thèse Marseille, 1969.

136 - MICHALOVA K., NEUWIRTH J., RABOCH J.
Evidence of the absence of Y fluorescent material in XX men.
Humangenetik, 1972, 14, p. 251-254.

137 - MILLER R.C., GOODMAN R.M., MILLER F.R., NUSBAUM L.
A new variant of Klinefelter's syndrome with a presumptive deleted Y chromosome.
Ann. Int. Med., 1967, 67, p. 825-831.

138 - MILNER W.A., GARLICK W.B., FINK A.J., STEIN A.A.
True hermaphrodites siblings.
J. Urol., 1958, 79, p. 1003-1009.

139 - MIROUZE J., EMBERGER J.M., JAFFIOL C., JANBON F., BERNARD R.
Etude de deux syndromes de Klinefelter avec anomalies chromosomiques inhabituelles : double mâle XXYY, mosaïque XX/XXY.
Soc. Sci. Med. Biol. Montpellier, 21 fev. 1964, p. 230-236.

140 - MIROUZE J., EMBERGER J.M., JAFFIOL C., JANBON F., BERNARD R.
Etude chromosomique et dynamique hormonale de 5 cas de syndrome de Klinefelter.
Ann. Endocr., 1964, 25 (5), p. 563-567.

141 - MIROUZE J., JAFFIOL C., EMBERGER J.M., BADACH L., JANBON F.
Le syndrome de Klinefelter : analyse du déséquilibre hormonal gonadique et extra-gonadique.
Sem. Hôp. Paris, 8 mars 1966, p. 731-739.

142 - MIYASHITA A., ISURUGI K., AOKI H.
Infantile XX male : a case report.
Clin. Genet., 1976, 10, p. 208-213.

143 - MOLINATTI G.M., MESSINA M., ISAIA G.C., ANSELMO G., FAGIANI M.B., MUTTINI C., DURIO G.
Le syndrome de Klinefelter : étude clinique, biologique, psychiatrique, cytogenetique et histopathologique de 28 cas personnels.
Cahiers de Médecine (Eur. Med.), 1974, 15 (3), p. 137-156.

144 - MORI Y., MIZUTANI S.
Familial true hermaphroditism in genetic females.
Jap. J. Urol., 1968, 59, p. 857-864.

145 - MORI Y., MIZUTANI S., SONODA T., FURUYAMA J.
XX male : a case report.
Jap. J. Urol., 1969, 60, p. 279-285.

146 - MUKHERJEE A.B., MOSER G.C., NITOWSKY H.M.
Fluorescence of X and Y chromatin in human interphase alls.
Cytogenetics, 1972, 11, p. 216-227.

147 - MULDAL S., OCKEY C.H.
Deletion of Y chromosome in a family with muscular dystrophy and hypospadias.
Brit. Med. J., 1962, 1, p. 291-294.

148 - Von MULERT L., SCHROTER R., WOLF U.
Weiblicher chromosomen satz bei einen Mann ohne hodentubuli.
Dtsch. Med. Wschr., 1966, 91, p. 2159-2165.

149 - MURIE N., GUILLOU M., LADEVESE J., LESSARD M., FERRAND B.
Hommes XX ou Klinefelter incomplets.
Arch. Med. Ouest, 1973, 5 (4), p. 383-396.

150 - NAGAKOME Y., SASAKI M., MAISUI L., KAWASAKI M., FUKUYAMA Y.
A mentally retarded boy with a minute Y chromosome.
J. Pediat., 1965, 67, p. 1163-1167.

151 - NAGAKOME Y., SMITH H.D., SMITH S., SOUKUP W.
A presumptive Y-autosome translocation in a boy with congenital malformations.
Amer. J. Dis. Child., 1968, 116, p. 205-210.

152 - NEUWIRTH J., RABOCH J.
Zwei männer mit 46, XX.
Endokrinologie, 1970, 57, p. 23-36.

153 - NEUWIRTH J., RABOCH J., MICHALOVA K.
Cytogenetickà a klinickà studie u čtyř mužů s karyotypem 46, XX.
Sbornik lék., 1972, 74, p. 282-288.

154 - NEUWIRTH J., STÁRKA L., RABOCH J.
Different chromosome variants of Klinefelter's syndrome and plasma testosterone.
Humangenetik, 1972, 15, p. 93-95.

155 - NICOLIS G., NSU L., SABETCHADAM R., KARDON M., CHERNAY P., MATHUR D., ROSE H., HIRSHHORN K., GABRILOVE J.
Klinefelter's syndrome in identical twins with the 46, XX chromosome constitution.
Am. J. Med., 1972, 52, p. 482-491.

156 - Van NIEKERK W.A.
True hermaphroditism : an analytic review with a report of 3 new cases.
Am. J. Obst. Gynecol., 1976, 126 (7), p. 890-907.

157 - NIELSEN J.
Klinefelter's syndrome with a presumptive deleted X chromosome.
J. Med. Genet., 1966, 3, p. 139-141.

158 - NIELSEN J., RASMUSSEN K., SILLESEN I.
A boy with 47,X, del (X) (p. 11 - q 13 : q 21 - q 24), del (Y) (q 11).
Humangenetik, 1976, 31, p. 227-230.

159 - NOWAKOWSKI H., LENZ W., BERGMAN S., REITALU J.
Chromosomen befunde beim echten Klinefelter syndrom.
Acta Endocr., 34, p. 489-494.

160 - OHNO S.
Sex chromosomes and sex linked genes.
Berlin, Heidelburg, New-York, Springer Verlag, 1967.

161 - OHNO S.
A hormone - like action of H-Y antigen and gonadal development of XY/XX mosaic males and hermaphrodites.
Humangenetik, 1976, 35, p. 21-25.

162 - OIKAWA K., BLIZZARD R.M.
Chromosomal studies of patients with congenital anomalies simulating those of gonadal aplasia.
New Engl. J. Med., 1961, 264, p. 1009-1015.

163 - OISHI H.
Clinical features of a patient with 46,XX q and genetic inactivation of the X chromosome.
Jap. J. Hum. Genet., 1974, 19 (1), p. 91-92.

164 - OVERZIER C.
Intersex.
Lancet, 1964, 2, p. 699.

165 - PALUTKE W.A., CHEN Y., CHEN H.
Presence of brightly fluorescent material in testes of XX males.
J. Med. Genet., 1973, 10, p. 170-174.

166 - PARIS Conference 1971 - 1972.
Standardization in human cytogenetics.
Birth defects, Orig. Artic. Series, 1972, 8 (7).

167 - PARK J., HELLER R.H., JONES H.W., WOODRUFF J.D.
Apparent pseudopuberty in a phenotypic female with a gonadal tumor and an autosome;Y chromosome translocation.
Am. J. Obst. Gyneco., 1973, 119 (5), p. 661-668.

168 - PAROMO P.G., IZQUIERDO L., ESCUDERO M., SAN ANTONIO J.
Azoospermie crypto-Y-gonosomique.
Acta Uro. Belg., 1976, 44 (1), p. 91-92.

169 - PAULSEN C.A., GORDON D.L., CARPENTER R.W., GANDY H.M., DRUCKER W.D.
Klinefelter's syndrome and its variants : a hormonal and chromosomal study.
Rec. Progr. Horm. Res., 1968, 24, p. 321-345.

170 - PEARSON P.L., BROBOW M.
Definitive evidence for the short arm of the Y chromosome associating with the X chromosome during meiosis of the human male.
Nature (Lond.), 1970, 226, p. 959-960.

171 - PENROSE L.S.
Finger prints, palms and chromosomes.
Nature (Lond.), 1963, 197, p. 933-938.

172 - PENROSE L.S.
Finger print patterns and the sex chromosomes.
Lancet, 1967, 1, p. 298-300.

173 - PHILIP J., NIELSEN H., SKAKKEBACK N., BOCZKOWSKY K.
Testing the hypothesis of Y-translocation in XX males by fluorescence microscopy after quinacrine-dihydrochloride staining.
Lancet, 1971, 1, p. 298.

174 - PIERSON M., GILGENKRANTZ S., OLIVE D.
Anomalies de taille et de structure du chromosome Y.
Pediatrie, 1968, 23, p. 543.

175 - PORTER I.H., BROWN C.D., GERGOSIAN L.A., PAUL B.A.
Evidence of selection in mosaicism.
J. Med. Genet., 1969, 6, p. 310-313.

176 - POWERS H.O., NEU R.L., SMULYAN H., GARDNER L.
An adult phenotypic male with a 46,XX chromosome complement.
J. Clin. End. Metab., 1970, 31, p. 576-579.

177 - RATCLIFFE S.O., STEWART A.L., MELVILLE M.M., JACOBS P.A., KEAY A.J.
Chromosome studies on 3 500 newborn male infants.
Lancet, 1970, 1, p. 121-122.

178 - RAYNAUD A.
Les organes génitaux des mammifères.
Traité de Zoologie, 1969, 16, p. 149-265.

179 - RIOS M.E., KAUFMAN R.L., SEKHON G.S., BUCY J.G., BAUMAN J.E., JACOBS L.S.
An XX male : cytogenetic and endocrine studies.
Clin. Genet., 1975, 7 (2), p. 155-162.

180 - ROBERT M.
Le syndrome de Klinefelter.
Cah. Med. Lyon, 1969, 45 (16), p. 1793-1804.

181 - ROOT A.W., EBERLEIN W.R., BRIEBART S., MOOREHEAD P.S., MELLMAN W.J.
Male pseudohermaphroditism with female chromosomal complement.
J. Clin. Endocr., 1964, 24, p. 467-469.

182 - ROSENBERG H.J., CLAYTIN G.W., HSU T.C.
Familial true hermaphroditism.
J. Clin. Endocr. Metab., 1963, 23, p. 203-206.

183 - ROSENBERG D., MONNET P., BERTRAND J., BEUF J.P.
Syndrome de Klinefelter et hypospadias.
Ann. Pediat., 1973, 20 (1194), p. 381-382.

184 - RUBIN Ph., MATTEI A., CESARINI J.P.
La cellule de Leydig dans la maladie de Klinefelter en périodes pré, per et post-pubertaires. Etude en microscopie électronique. Référence au sujet normal.
Press. Med., 1971, 79 (37), p. 1647.

185 - SAINT-AUBERT P., MAILLARD E., WALBAUM R., DELMAS-MARSALLET Y., DEMINATTI M., FONTAINE G.
L'étude chromosomique de l'hermaphrodisme humain. A propos d'un cas de caryotype 46,XY/46,XX.
Ann. Pediat., 1968, 15, p. 18-26.

186 - SANGER R., TIPETT P., GAVIN J.
Xg groups and sex abnormalities in people of northern european ancestry.
J. Med. Genet., 1971, 8, p. 417-426.

187 - SCHIBLER D., BROOK C.G.D., KIND H.P., ZACHMANN M., PRADER A.
Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome.
Helv. Paediat. Acta, 1974, 29, p. 325-333.

188 - SCHLEGEL R.J., ASPILLAGA M.J., NEU R.L., CARNEIRO-LEAO J., GARDNER L.I.
An XX sex chromosome complement in an infant having male-type external genitals, renal agenesis, and other anomalies.
J. Pediat., 1966, 69, p. 812-814.

189 - SCHULZ H.
XX mann.
Z. Hautkr., 1974, 49 (13), p. 581-582.

190 - SEABRIGHT M.
A rapid banding technic for human chromosomes.
Lancet, 1971, 2, p. 971.

191 - SEBAOUN M., FOURNIER M., GILBERT-DREYFUS, NETTER A.
Les hommes de caryotype 46,XX. A propos de deux nouvelles observations.
Ann. Endocr. (Paris), 1969, 30, p. 741-758.

192 - SEX CHROMATIN (The).
Edited by K.L. MOORE and 22 contributors.
Philadelphia, London, W.B. Saunders Company, 1968, Chapter 18.

193 - SHAH P.N., NIAK S.N., MAHAJAN D.K., PAYMASTER J.C., DAVE M.J., TIWARI R.
Male pseudohermaphroditism with female chromosomal complement.
J. Clin. Endocr., 1961, 21, p. 727-731.

194 - SHAH P.N., MAHAJAN D.K., NAIK S.N., DAVE M.J., PAYMASTER J.C.
A new variant of human intersex with discussion on the developmental aspects.
Brit. Med. J., 1961, 2, p. 474-477.

195 - SIMPSON J.L., JIRASEK J.E., SPEROFF L., KASE N.G.
Disorders of sexual differenciation. Etiology and clinical delineation.
Acad. Press. Inc., 1976, 1 vol.

196 - SOLLER M., PADEM B., WYSOKI M., AYALON N.
Cytogenetics of saanen goats showing abnormal development of the reproductive tract associated with the dominant gene for polledness.
Cytogenetics, 1969, 8, p. 51-67.

197 - SOLOMON I.L., HAMM C.W., GREEN O.C.
Chromosome studies on testicular tissue cultures and blood leukocytes of a male previously reported to have no Y chromosome.
New Engl. J. Med., 1964, 271, p. 586-592.

198 - SOMLEV B., MELANDER Y., HANSON-MELANDER E., AAMDAL J., ANDERSEN K.
Another swine intersex with a female chromosome complement.
Hereditas, 1970, 64, p. 296-297.

199 - SPERLING K., KADEN R., HIRSCH W.
A casuistic contribution to the XX male problem.
Humangenetik, 1973, 17, p. 145-154.

200 - STAHL A., COTTE G.
Embryologie humaine.
Synthèse 72, 1976, Ed. Armand Colin.

201 - STERN C.
Colour blindness in Klinefelter's syndrome.
Nature (Lond.), 1959, 183, p. 1452-1453.

202 - STOLL R., MARAUD R.
Le rôle du testicule dans la différenciation sexuelle des gonoductes chez l'embryon des vertébrés amniotes.
Bull. Assoc. Anat., 1974, 58, p. 699-764.

203 - STRAUGH G., ENGEL E., TAFT P.D., ATKINS L., FORBES A.P.
Syndrome de Klinefelter à caryotype XX aux niveaux cutané, sanguin et testiculaire.
Ann. Endocr., 1965, 6, p. 727-738.

204 - STURTEVANT A.H.
A gene in drosophila melanogaster that transforms females into males.
Genetics, 1945, 30, p. 297.

205 - SUMMIT R.L., MARTENS P.R., WILROY R.S.
X-autosome translocation in normal mother and effectivly 21-monosomic daughter.
J. Pediat., 1974, 84, p. 539-546.

206 - SUMNER A.T., EVANS H.J., BUCKLAND R.A.
New technic for distinguishing between human chromosomes.
Nature (Lond.), New Biol., 1971, 231, p. 31.

207 - SUTHERLAND G.R., WIENER S., BARTHOLOMEW A.A.
A male with karyotype 46,XX.
Ann. Genet. (Paris), 1972, 15, p. 187-189.

208 - TAKAYASU H., KINOSHITA K., ISURUGI K., MATSUMOTO Y., KOMINE Y., TONOMURA A.
Male hermaphrodite with 46,XX chromosome constitution.
Acta Endocr., 1973, 73, p. 396-406.

209 - THERKELSEN A.J.
Sterile man with the chromosome constitution 46,XX.
Cytogenetics, 1964, 3, p. 207-218.

210 - THIRD INTERNATIONAL CONGRESS of HUMAN GENETICS (Proceedings of).
The University of Chicago, Chicago, Illinois, USA, September 5-10, 1966.
Ed. J.F. CROWW, J.V. NEEL, 1967.

211 - TUMBA A.
Une observation de triple mosaïque XXY/XXXY/XXXXY.
Union Med. Canada, 1975, 104, p. 739-744.

212 - TURPIN R., LEJEUNE J., BRETON A.
Hermaphrodisme XX/XXY.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 1962, 255, p. 3088-3090.

213 - TURPIN R., LEJEUNE J.
Les chromosomes humains.
Paris, Ed. Gauthier-Villars, 1965.

214 - VALENCIA J.I., SONNENSCHEIN C., BUR G., De LOZZIU C.B.
A new type of chromosome mosaicism related to the Klinefelter's syndrome.
Lancet, 1964, 1, p. 143-144.

215 - WACHTEL S.S., OHNO S., KOO G.C., BOYSE E.A.
Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex.
Nature (Lond.), 1975, 257, p. 235-236.

216 - WACHTEL S.S., KOO G.C., BREG W.R., ELIAS S., BOYSE E.A., MILLER O.J.
Expression of H-Y antigen in human males with two Y chromosomes.
New Engl. J. Med., 1975, 293, p. 1070-1072.

217 - WACHTEL S.S., KOO G.C., OHNO S.
H-Y antigen and male development.
Proceeding of third NICHD testis work shop, New-York, Ravens Press, (in Press).

218 - WARKANY J., CHU E.H., KAUDER E.
Male pseudohermaphroditism and chromosomal mosaicism.
Amer. J. Dis. Child., 1962, 2, p. 172-179.

219 - WEILL J., BERNFELD J.
Le syndrome de Klinefelter chez l'enfant.
Cah. de Med., 1972, 13 (3), p. 181-187.

220 - WENNSTROM J., De La CHAPELLE A.
Autoradiographie studies of chromosomal DNA synthesis in two males with female karyotypes.
Hereditas, 1967, 57, p. 411-420.

221 - WERTELECKI W., SINGH D., WOHLTMANN H., TURNER W., MOYLAN R.
Two XX males, one with presumptive Y;G translocation.
Am. J. Hum. Genet., 1972, 24, p. 51.

222 - YUNIS E., De La CRUZ E., NOSSA M.A., GUTTIEREZ G.
XX males : two new cases.
Clin. Genet., 1975, 7 (5), p. 394-399.

223 - ZANG K.D., BACK E.
Quantitative studies on the arrangement of human metaphase chromosomes : individual features in the association pattern of the acrocentric chromosomes of normal males and females.
Cytogenetics, 1968, 7, p. 455-470.

224 - ZECH L.
Investigation of metaphase chromosomes with DNA-Binding fluorochromes.
Expl. Cell. Res., 1969, 58, p. 463.

225 - ZUPPINGER K., ENGEL E., FORBES A.P., MANTOOTH L., CLAFFEY J.
Klinefelter's syndrôme, a clinical an cytogenetic study in 24 cases.
Acta Endocr., 1967, Suppl. 113, p. 5-35.

TABLE des MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	2
CAS CLINIQUE	5
- Résumé	5
- Observation	6
CARACTERES CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES DES HOMMES XX	14
- Revue de la littérature	15
- Etude clinique	18
. Etiologie	18
. Morphotype	21
. Caractères sexuels primaires	23
. Age de survenue de la puberté	24
. Caractères sexuels secondaires	24
. Etude neuropsychiatrique	25
. Affections associées	27
- Etude biologique	29
. Hormones sexuelles	29
. Exploration thyroïdienne	30
- Etude histologique	32
- Etude des dermatoglyphes	34
- Etude des groupes sanguins Xga	36
- Etude cytogénétique	38
- Hommes XX et syndrome de Klinefelter	42
ETIOPATHOGENIE	45
- Rappel embryologique	46
- Rappel du déterminisme chromosomique de la différenciation sexuelle	51

Pages

. Caractéristiques et rôles du chromosome Y .... -52-

. Caractéristiques et rôles du chromosome X 57

. Rôle des autosomes dans la différenciation sexuelle ... 61

. Résumé 62

- Discussion pathogénique 64

. Introduction 64

. Le caryotype des mâles XX comporte en fait un chromosome Y passé inaperçu 65

Théorie de la mosaïque passée inaperçue 65

Théorie de la translocation Y-chromosome X 72

Théorie de la translocation Y-autosome 77

. Un mécanisme génique, indépendant du chromosome Y induit la différenciation mâle de l'embryon XX 79

CONCLUSIONS 85

BIBLIOGRAPHIE .... I à XVIII

Pages

Tableau I : Dermatoglyphes .... 11 bis
34 bis

Tableau II : Groupes sanguins Xga .... 36 bis

Figure I : Courbe de distribution des naissances en
fonction de l'âge maternel 19

Figure II : Courbe de distribution des tailles 22

Figure III : Essai de localisation des différents gênes
situés sur le chromosome Y 55

Figure IV : Schéma de la détermination du sexe chez
l'homme .... 61 bis

Figure V : Explication de la transmission inhabituelle
du groupe sanguin Xga dans la théorie de la
mosaïque passée inaperçue .... 68 bis

Figure VI : Explication de la transmission inhabituelle du
groupe sanguin Xga dans la théorie de la
translocation Y ; X .... 73 bis

Figure VII : Généalogie simplifiée d'un sujet ayant fait
l'objet d'une translocation Y ; autosome ...... 78 bis

Figure VIII : Généalogie simplifiée d'un sujet ayant fait
l'objet d'une mutation autosomique .... 81 bis